

Міністерство охорони здоров'я України
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

**Л. П. Кузнецова, Т. В. Богослав, Ю. І. Решетілов,
С. М. Дмитрієва, О. О. Кравченко**

Хвороби крові та кровотворних органів

Навчальний посібник

Запоріжжя 2018

УДК 616.15: 616.411- 003.97] (075)

Автори:

Кузнцова Любов Пилипівна, професор кафедри загальної практики-сімейної медицини та гастроентерології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професор

Богослав Тетяна Вікторівна, к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб № 1 Запорізького державного медичного університету

Решетілов Юрій Іванович, зав. кафедри загальної практики-сімейної медицини та гастроентерології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професор

Дмитрієва Світлана Миколаївна, професор кафедри сімейної медицини ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професор

Кравченко Олена Олександрівна, к.мед.н, асистент кафедри нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

У навчальному посібнику інтегровано інформацію з основних питань щодо етіології, патогенезу, загальних принципах дослідження та лікування хвороб крові та кровотворних органів. Посібник створений із урахуванням міжнародного та вітчизняного досвіду на засадах доказової медицини й сучасних стандартів діагностики й лікування хвороб крові.

Для лікарів – інтернів, лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України за фахом «загальна практика-сімейна медицина», лікарів інших спеціальностей (терапевтів, кардіологів, гастроентерологів) і студентів старших курсів медичних вузів.

Рецензенти:

Науменко Л.Ю. Проректор з навчально-методичної роботи Державного закладу «Дніпровська медична академія МОЗ України», професор кафедри медико-соціальної експертизи і реабілітації, д.мед.н., професор.

Бабінець Л.С. Завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, д.мед.н., професор.

Фуштей І.М. Проректор з наукової роботи ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології, д.мед.н., професор

Рекомендовано: Центральною методичною радою ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», протокол №4 від 20.11.2018 р.

Затверджено: на засіданні Вченої ради ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», 27.11.2018 р. протокол №7.

З М І С Т

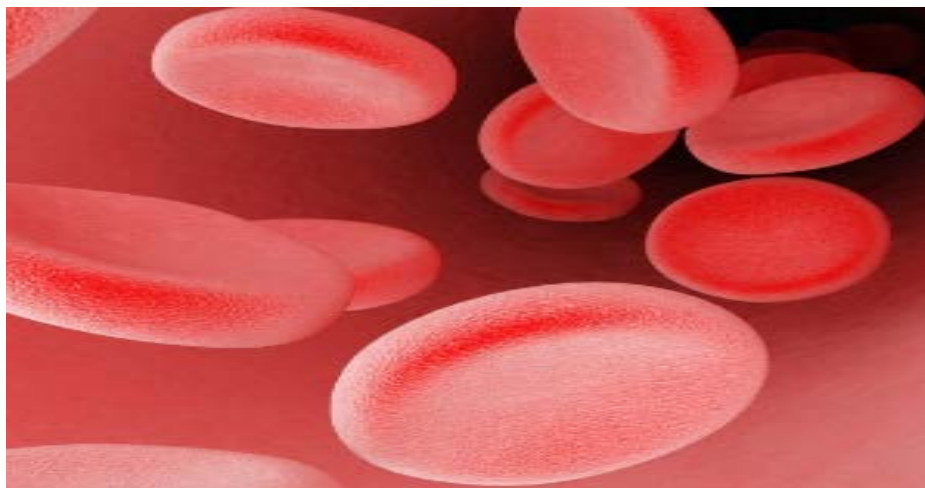
Умовні скорочення	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 АНЕМІЇ. ВИЗНАЧЕННЯ. КЛАСИФІКАЦІЯ	15
1.1 АНЕМІЇ ВНАСЛІДОК КРОВОВТРАТ	17
1.1.1 Гостра постгеморагічна анемія	17
1.1.2 Хронічна постгеморагічна анемія	18
1.2 АНЕМІЇ ВНАСЛІДОК ПОРУШЕННЯ КРОВОТВОРЕННЯ	19
1.2.1 Залізодефіцитні анемії	19
1.2.2 В12 (фолієво)-дефіцитні анемії	38
1.2.3 Апластичні і гіпопластичні анемії	49
1.3 АНЕМІЇ ВНАСЛІДОК КРОВОРУЙНУВАННЯ (гемолітичні)	55
1.3.1 Спадкові гемолітичні анемії	55
1.3.2 Придбані гемолітичні анемії	60
1.3.3 Тромбоцитопенічні пурпури	63
РОЗДІЛ 2 ГЕМОБЛАСТОЗИ (ЛЕЙКОЗИ)	67
2.1 Визначення, епідеміологія лейкозів	68
2.2 Етіологія	68
2.3 Патогенез	70
2.4 Класифікація лейкозів	73
2.4.1 Гострий лейкоз	74
2.4.2 Лікування гострого лейкозу	81
2.4.3 Хронічний мієлолейкоз	82
2.4.4 Хронічний лімфолейкоз	86
2.5 Поліцитемія (хвороба Вакеза)	97
2.6 Мієломна хвороба (хвороба Рустицького)	101
2.6.1 Клінічна картина мієломної хвороби	102
2.6.2 Нервові розлади при мієломній хворобі	103
2.7 Неврологічні розлади як ускладнення терапії онкогематологічних захворювань. Сучасне лікування неврологічних розладів при хворобах крові.	109
Контроль-тестові питання	111
Еталони відповідей на тестові питання	120
Список використаної літератури	123

Умовні скорочення

АС	-	анемічний синдром
АТ	-	артеріальний тиск
ГА	-	гемолітична анемія
ГЛ	-	гострий лейкоз
ГМ	-	головний мозок
ГМІ	-	геморагічний мозковий інсульт
ГПГА	-	гостра постгеморагічна анемія
ГПМК	-	гострі порушення мозкового кровообігу
ГС	-	гематологічний синдром
ЗДА	-	залізодефіцитна анемія
ЕЗ	-	елементарне залізо
ЕР	-	еритроцити
ЕНМГ	-	електронеуроміографія
ІМІ	-	ішемічний мозковий інсульт
КМ	-	кістковий мозок
КП	-	кольоровий показник
МРТ	-	магнітно-резонансна томографія
МХ	-	мієломна хвороба
НР	-	неврологічні розлади
НС	-	нервова система
ПГМА	-	придбані гемолітичні анемії
ПНГГ	-	пароксизмальна нічна гемоглобінурія
ПН	-	полінейропатія
СГ	-	сидеропенічний синдром (синдром гіпосидерозу)
СКА	-	серповидно-клітинна анемія
СМ	-	спинний мозок
СТ	-	синусова тахікардія
ТІА	-	транзиторна ішемічна атака

ТІМІ	-	тромботичний ішемічний мозковий інсульт
ТЦПП	-	тромбоцитопенічні пурпури
ФМ	-	фунікулярний мієлоз
ХЛ	-	хронічний лейкоз
ХМЛ	-	хронічний мієлолейкоз
ХЛЛ	-	хронічний лімфолейкоз
ЧН	-	черепні нерви
ШОЕ	-	швидкість осідання еритроцитів
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт
ШКК	-	шлунково-кишкова кровотеча
ЯПСВ	-	ядерно-плазматичне співвідношення
Нь	-	гемоглобін
МНь	-	міоглобін
МСН	-	середнє значення змісту Нь в ЕР
МСV	-	середній обсяг еритроциту

Вступ



На медичних науково-практичних конференціях, з'їздах, симпозиумах і конгресах особливий інтерес лікарів викликають виступи, присвячені міждисциплінарним проблемам, оскільки багато хвороб, що перебувають на стику декількох напрямків медицини, жадають від лікаря вміння бачити цілісну картину захворювання, гарного знання діагностичних критеріїв і терапевтичних підходів.

Основним принципом викладання на циклах удосконалення лікарів є систематична самостійна підготовка до семінарських занять. Даний посібник має мету полегшити самостійну підготовку лікарів-інтернів, лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти, студентів старших курсів медичних вузів до практичних та семінарських занять за фахом «загальна практика-сімейна медицина», з розділу «Гематологія. Захворювання крові та кровотворних органів». У посібнику знайшли відображення такі питання: етіологія, патогенез, клінічні прояви, діагностика та диференційна діагностика, лікування, прогноз і експертиза тимчасової непрацездатності основних, найпоширеніших хвороб крові та кровотворних органів. З огляду на те, що посібник не розрахований на гематологів, питання етіології, патогенезу, класифікації та лікування деяких захворювань висвітлені стисло і ряд найбільш рідких захворювань кровотворної системи не описані зовсім.

Лікарям «загальної практики-сімейної медицини» частіше інших доводиться зіштовхуватися із хворими будь-якого віку, що страждають різними захворюваннями внутрішніх органів, в тому числі – захворюваннями крові та кровотворних органів. При цьому лікареві потрібно пам'ятати, що у літніх осіб хвороби можуть характеризуватися неспецифічними проявами, млявим плином і стертими симптомами, через що перед клініцистом виникають істотні діагностичні, лікувальні та організаційні труднощі. Загальний поганий стан здоров'я і обмежений раціон харчування хворого можуть ускладнювати ці проблеми. Хвороби крові не є виключенням, з ними також можуть бути пов'язані діагностичні труднощі, а іноді й етичні проблеми, що стосуються ведення хворих.

Розуміти механізми формування нормального складу периферичної крові та причини її патологічних змін необхідно лікареві кожної спеціальності. Клінічний аналіз крові входить до стандарту обстеження хворого на всіх етапах надання медичної допомоги. Базовою навичкою лікаря є вміння дати грамотний висновок по аналізу крові та рекомендації пацієнтові у випадку виявлення патологічних змін складу крові. У діагностиці захворювань крові найважливішими є визначення:

- *гемоглобіну,*
- *кольорового показника,*
- *швидкості осідання еритроцитів,*
- *кількості лейкоцитів,*
- *морфології клітин лейкоцитарної формули,*
- *кількості тромбоцитів і ретикулоцитів.*

Лікар повинен знати не тільки призначення кожної із клітин крові, але й уміти інтерпретувати отримані лабораторією показники аналізу крові кожного хворого.

Гемоглобін (Hb) являє собою кров'яний пігмент, що забезпечує транспорт кисню до органів і тканин. Хімічно Hb відноситься до групи хромопротеїдів. Його простетична група, що включає залізо, називається

гемом, а білковий компонент – *глобіном*. *Гем* є металопорфірином - комплексом заліза із протопорфірином. Він ідентичний для всіх різновидів Hb. *Глобін* відноситься до групи сірковмісних білків-гістонів і може мати різний склад амінокислот, що визначає різну структурну функцію.

Норми Hb для жінок – 120-140 г/л, для чоловіків – 140-160 г/л (по Міжнародній системі СІ). *Зниження* концентрації Hb в крові спостерігається при анеміях різної етіології; *підвищення* - при еритремії, легенево-серцевій недостатності, деяких вроджених вадах серця.

Формені елементи крові:

Еритроцити (ЕР) – без'ядерні кров'яні клітини, головною функцією яких є перенос кисню до тканин за допомогою Hb. Крім цього, ЕР беруть участь у здійсненні багатьох інших фізіологічних процесів:

- *адсорбції амінокислот,*
- *ліпідів,*
- *токсинів,*
- *а також у ферментативних процесах.*

Важливу роль вони відіграють у регуляції кислотно-лужної рівноваги організму. Строк життя ЕР у середньому 120 діб. Руйнування кров'яних тілець у фізіологічних умовах відбувається, головним чином, у селезінці й називається *гемолізом*.

У нормі кількість ЕР у жінок $4,0 - 4,5 \cdot 10^{12}$ /л, у чоловіків – $4,5 - 5,0 \cdot 10^{12}$ /л.

Зменшення кількості ЕР спостерігається при різних анеміях:

- *після кровотечі,*
- *від нестачі заліза, при підвищеному руйнуванні ЕР,*
- *при порушенні утворення ЕР у кістковому мозку.*

Співвідношення між кількістю Hb та числом ЕР називається *кольоровим показником (КП)*. Величина КП залежить від обсягу ЕР і ступені насиченості його Hb. У нормі величина КП коливається від 0,9 до 1,1. ЕР в цьому випадку мають рожевий колір і називаються *нормохромними*.

Нормохромія зазвичай спостерігається у здорових людей і при деяких формах анемії:

- *гострій постгеморагічній,*
- *гемолітичній,*
- *гіпо- і апластичній.*

Гіпохромія – зниження кольорового показника менше 0,8 може бути наслідком зменшення об'єму ЕР (**мікроцитозу**) або не насиченості Нв нормальних за об'ємом ЕР. **Гіпохромія** зустрічається при дефіциті в організмі заліза (**залізодефіцитні анемії**) або при незасвоєнні заліза еритробластиами, що призводить до порушення синтезу гема (**залізодефіцитні сидероахрестичні анемії**).

Гіперхромія – підвищення КП (вище 1,1) залежить від збільшення об'єму ЕР – **макроцитозу**. Гіперхромія характерна для В₁₂ – дефіцитних анемії і зустрічається при деяких хронічних гемолітичних і мієлотоксичних анеміях.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у жінок становить 2-15 мм у годину, у чоловіків – 2-10 мм у годину.

ШОЕ підвищується:

- *при різних інфекційно-запальних захворюваннях,*
- *гнійних і септичних процесах,*
- *при колагенозах,*
- *інфаркті міокарда,*
- *гемобластозах,*
- *анеміях,*
- *злякисних пухлинах.*

Низькі показники ШОЕ спостерігаються при:

- *процесах, що ведуть до згущення крові,*
- *анафілактичному шоці,*
- *поліцитемії (найбільш виражені).*

Лейкоцити – білі кров'яні клітини. У нормі в 1 мм³ крові дорослої людини знаходиться від 4,0 до 10,0 x10⁹/л крові. Збільшення кількості лейкоцитів у периферичній крові – **лейкоцитоз** – може спостерігатися:

1) у здорових людей:

- після прийому їжі, особливо багаті білком,
- при м'язовій нарузі,
- при вагітності,

2) при введенні деяких лікарських препаратів (адреналін, кортикостероїди);

3) і при безлічі патологічних станів:

- лейкозах,
- гострих інфекційних і запальних захворюваннях,
- гнійних процесах,
- інфаркті міокарда,
- злоякісних пухлинах,
- великих опіках,
- шоці,
- уремії та ін.

Лейкопенія характерна для:

- черевного тифу,
- бруцельозу,
- хвороби Боткіна,
- грипу,
- краснухи,
- колагенозів,
- гіпо- і апластичних анемії,
- спленоомегалії,
- алейкемічних формах гострого лейкозу.

Морфологія клітин лейкоцитарної формули.

При диференціації клітин крові в пофарбованих препаратах мають значення наступні морфологічні ознаки:

- *форма клітини,*
- *розмір клітини,*
- *ядерно-плазматичне співвідношення (ЯПСВ),*
- *форма і хроматинова будова ядра,*
- *наявність або відсутність нуклеол у ядрі,*
- *колір цитоплазми,*
- *наявність у цитоплазмі зернистості (колір, величина, форма).*

Форма клітин крові частіше кругла, рідше неправильна.

Розмір – індивідуальний для кожної клітини, молоді – переважно крупніші зрілих. ЯПСВ у молодих бластних клітин збільшено у бік **ядра**, у більшості зрілих клітин – у бік **цитоплазми**.

Форма **ядра** у молодих клітин кругла, а у зрілих відзначається схильність до ядерного поліморфізму. У молодих клітин малюнок **ядра** ніжний, дрібний, у зрілих – грубий, густий і великий. При фарбуванні по Романовському-Гімзі **ядра молодих клітин** виглядають більш світлими (червоно-фіолетові), а **ядра зрілих** фарбуються в темно-фіолетовий колір.

Нуклеоли зустрічаються тільки в ядрі **бластних** клітин у вигляді округлих утворень **ясно-синього кольору**.

Цитоплазма молодих клітин - **базофільна**, по мірі дозрівання вона стає **оксифільною**. Наявність зернистості характерна для клітин гранулоцитарного ряду. Вона буває **нейтрофільною, базофільною, еозинофільною і називається специфічною**.

Нейтрофільна зернистість рожево-фіолетового кольору, частіше пилоподібна, рясна.

Еозинофільна – цегляно-рожевого кольору велика, звичайно займає всю цитоплазму.

Базофільна зернистість – темно-фіолетового або чорного кольору, нерясна, розташовується в цитоплазмі та на ядрі. Деякі клітини (бластні,

промієлоцити, моноцити, лімфоцити) містять *неспецифічну зернистість червоного кольору*.

Процентне співвідношення різних видів лейкоцитів у крові називається *лейкоцитарною формулою*. У здорової людини лейкоцитарна формула складається із *гранулоцитів*:

- *сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів,*
- *еозинофілів,*
- *базофілів*

і агранулоцитів:

- *лімфоцитів і*
- *моноцитів.*

Тромбоцити (пластинки) – клітини, основною метою яких є участь у процесі згортання крові. **Зменшення** кількості тромбоцитів зустрічається при:

- *тромбоцитопенічних пурпурах,*
- *лейкозах,*
- *променевій хворобі,*
- *сепсисі.*

Збільшення кількості тромбоцитів спостерігається при:

- *поліцитемії,*
- *остеомієлосклерозі.*

Ретикулоцити – це молоді, незрілі форми ЕР, що характеризуються наявністю в них базофільного компоненту, який випадає при суправітальному фарбуванні у вигляді сіточки. У периферичній крові ретикулоцити циркулюють **біля доби**, втрачають сіточку та перетворюються в зрілі ЕР.

Ретикулоцити виявляються як в кістковому мозку, так і в периферичній крові. Їх підрахунок має значення для оцінки ступеню активності еритропоезу. При прискоренні еритропоезу доля ретикулоцитів зростає, а при сповільненні – знижується. Для оцінки тяжкості анемії доцільно

використовувати «ретикулоцитарний індекс»: $\% \text{ ретикулоцитів} \times \frac{\text{гематокрит}}{45 \times 1,85}$ (де: 45 – нормальний гематокрит, а 1,85 – кількість діб, необхідних для поповнення периферійної крові новими ретикулоцитами). Індекс менше 2-х – показник проліферативного компоненту анемії; індекс більше 2-3-х – свідчить про збільшення утворення еритроцитів.

Зменшення кількості ретикулоцитів вказує на **послаблення функції кісткового мозку (КМ) і погану регенерацію кісткової крові.**

Зниження рівня ретикулоцитів може бути при:

- 1 - апластичній, гіпопластичній, нелікованій В12-дефіцитній анеміях;
- 2 – автоімунних захворюваннях системи кровотворення;
- 3 – алкоголізмі;
- 4 – метастазах раку в кістки;
- 5 – гіпотиреозі;
- 6 – захворюваннях нирок

Збільшення кількості ретикулоцитів характерно для:

- гемолітичних анемії (до 300 %)
- гострої постгеморагічної анемії (в 3-6 разів)
- ефективного лікування В₁₂ (фолієво) – дефіцитної анемії (ретикулоцитарний криз на 5-8-й день лікування вітаміном В12). Кількість ретикулоцитів при цьому може збільшуватися до 200 %;
- Ефективна терапія залізодефіцитних анемії препаратами заліза (на 8-й – 12-й день лікування);
- інші гемолітичні захворювання (поліцитема, метастази раку в кістковий мозок);
- гостре кисневе голодування (у осіб, які піднімаються на велику висоту).
- при вагітності.

Патологія системи крові включає велику групу різноманітних захворювань. Проте найбільше значення мають:

- анемії;
- пухлинні хвороби (гемобластози);

- тромбоцитопенії;
- тромбоцитопатії.

На представленому рисунку 1 зображена «схема» повноцінного кровотворення, для якого потрібні наявність не тільки «гему» і «глобіну», а й інших «учасників» повноцінного процесу – *гемоглобінації*

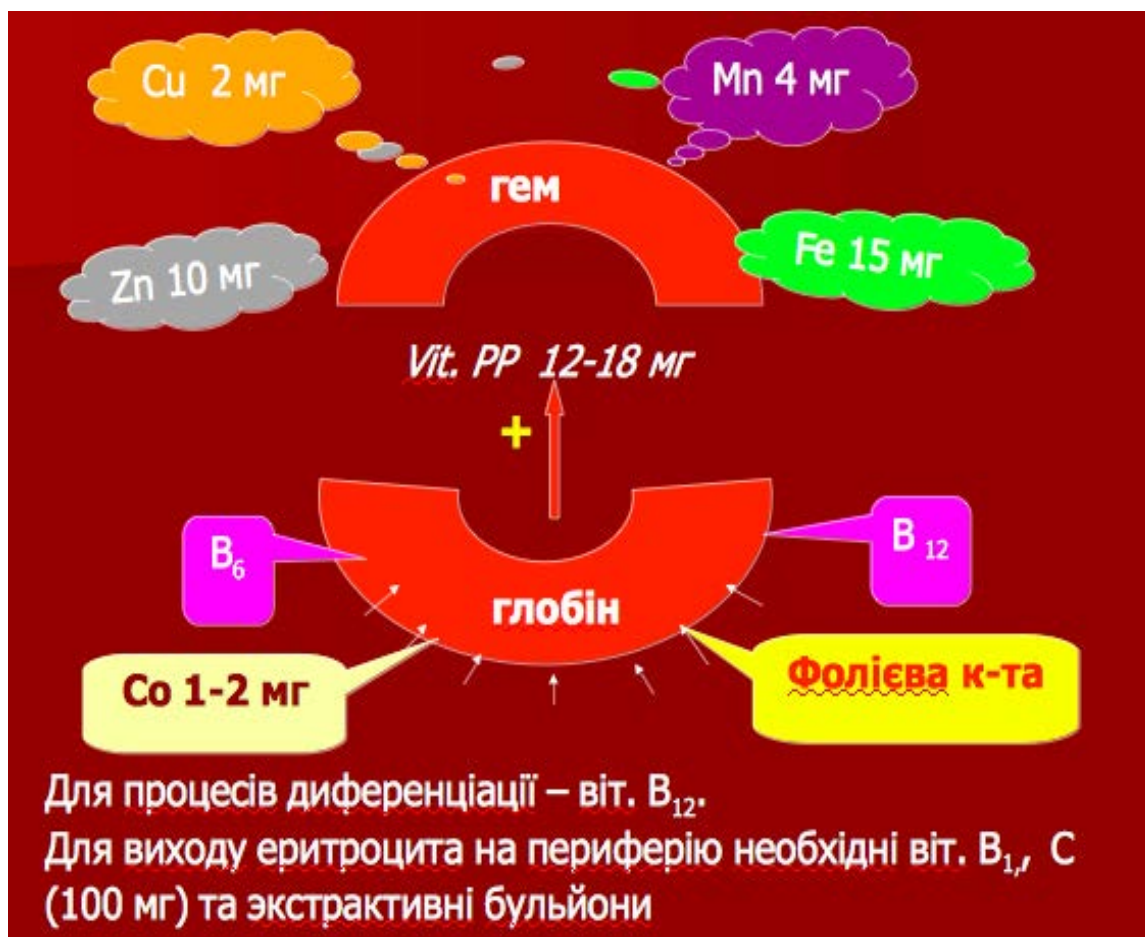


Рисунок 1 – «Схема» повноцінного кровотворення

В КМ поступають: *глобін* (амінокислоти), *гем* (залізо, мідь, марганець, цинк), різні вітаміни. Для того, щоб наступила *гемоглобінація*, тобто щоб глобін з'єднався з гемом, потрібні: *вітамін PP 12-18 мг*; *залізо -15 мг*; *марганець – 4 мг*; *мідь -2 мг*; *цинк – 10 мг*; *вітамін B6, B12, кобальту 1-2 мг*, *фолієвої кислоти 15 мкг*. Тільки при наявності всіх вказаних складових наступить *гемоглобінація*, ЕР буде повноцінним. Для того щоб повноцінний ЕР вийшов на периферію, потрібні *вітамін B₁ і вітамін C – 100 мг* та *екстрактивні бульйони в раціоні харчування*.

РОЗДІЛ 1

АНЕМІЇ. ВИЗНАЧЕННЯ. КЛАСИФІКАЦІЯ

Анемією або недокрів'ям називаються стани, що характеризуються зменшенням загальної кількості гемоглобіну в одиниці об'єму крові, та нерідко, одночасному зменшенню циркулюючих еритроцитів, або загального їх об'єму.

Від істинної анемії варто відрізняти *гідремію*, тобто розрідження крові за рахунок значного припливу тканевої рідини, наприклад у хворих у *період сходження набряків* і, навпаки, істинна анемія може маскуватися *згущенням* крові, *що наступило* при значному блюванні й проносах. При цьому зменшення рідкої частини крові – *плазми*, кількість *Er* і рівень *Hb* в одиниці об'єму може бути нормальним або навіть *підвищеним*.

1. Класифікація анемії

1.1 Анемії внаслідок крововтрат (*постгеморагічні – гострі та хронічні*)

1.2 Анемії внаслідок порушення кровотворення

- а) залізодефіцитні
- б) В12 (фолієво) - дефіцитні
- в) гіпоапластичні
- е) метапластичні

1.3 Анемії внаслідок підвищеного кроворуйнування (гемолітичні)

- а) обумовлені екзоеритроцитарними гемолітичними факторами;
- б) обумовлені ендоеритроцитарними факторами:
 - *еритроцитопатії*,
 - *ензимопатії*,
 - *гемоглобінопатії*.

По регенераторній здатності КМ всі анемії поділяють на:

- *регенераторні*,
- *гіпорегенераторні*,
- *арегенераторні*.

Для *регенераторних* анемії характерна поява в периферичній крові великої кількості молодих ЕР (*ретикулоцитів*), у КМ – *збільшення* клітинних елементів еритроїдного ряду.

Гіпорегенераторні анемії характеризуються *зменшенням* молодих форм ЕР у периферичній крові. У КМ клітин червоного паростка *багато*, але дозрівання їх *порушено*.

При *арегенераторних* станах у периферичній крові й у КМ кількість клітин червоної крові *зменшена*.

За кольоровим показником всі анемії ділять на:

- *нормохромні,*
- *гіпохромні та*
- *гіперхромні*

Незважаючи на розмаїтість анемії, у їхній клінічній картині можна виділити *цілий ряд загальних симптомів*. Хворі, як правило, пред'являють скарги на:

- *загальну слабкість,*
- *швидку стомлюваність,*
- *запаморочення,*
- *сонливість,*
- *головні болі,*
- *задихку при фізичному навантаженні,*
- *шум у вухах,*
- *серцебиття.*

При об'єктивному дослідженні відзначаються:

- *блідість шкірних покривів і слизових оболонок,*
- *синусова тахікардія (СТ),*
- *деяка приглушеність серцевих тонів,*
- *систолічний шум функціонального характеру на верхівці серця та у проекції судин,*

- деяке зниження артеріального тиску (АТ).

Показники периферичної крові у хворих з різними анеміями, також мають **певні подібності**. При всіх анеміях у периферичній крові є:

- зниження *Hb*,
- *анізоцитоз* (різні розміри *ЕР*),
- *пойкілоцитоз* (різні за формою *ЕР*)

1.1 АНЕМІЇ ВНАСЛІДОК КРОВОВТРАТ

1.1.1 Гостра постгеморагічна анемія (ГПГА)

Захворювання розвивається в результаті швидкої втрати значної кількості крові. У патогенезі основних клінічних проявів провідну роль відіграє розвинене **зменшення обсягу крові**. Зменшення обсягу циркулюючих *ЕР* веде **до гострої гіпоксії** – появи **задишки й серцебиття**. Втрата ж, в основному, **плазми** - призводить до **падіння АТ, розвитку колапсу**.

Клінічна картина характеризується появою:

- *різкої слабкості*,
- *запаморочення*,
- *сухості в роті*,
- *холодного поту*,
- *блювання*,
- *ціанозу слизових оболонок*,
- *зниження АТ*,
- *різкої блідості шкірних покривів і слизових оболонок*,
- *частішання пульсу, слабким його наповненням*,
- *зниження температури тіла*.

Виразність клінічних проявів визначається **кількістю загубленої крові й швидкістю її витікання**.

Безпосередньо після крововтрати наступає *рефлекторна судинна фаза компенсації*:

- рефлекторно звужується частина капілярів,
- зменшується загальне судинне русло,
- і кров, депонована в підшкірній клітковині, у м'язах, печінці й селезінці надходить у судинне русло.

У зв'язку із цим, *у перші години показники Нв й кількості ЕР можуть бути близькими до нормальних.*

Через 2-3 доби після зупинки кровотечі починається зниження цих показників, головним чином, за рахунок проникнення в кров тканинної рідини.

Анемія носить нормохромний характер. Кількість тромбоцитів у період кровотечі може бути зниженою.

Лікування ГПГА починають із зупинки кровотечі й протишокових заходів.

При крововтраті до 20 % обсягу циркулюючої крові (*500-1000 мл*) вона може бути заповнена плазмозамінними розчинами:

- *поліглюкіном,*
- *желатинолем,*
- *альбуміном,*
- *розчинами електролітів (Рінгера, фізіологічного).*

При крововтраті *більше 1 літра* показане введення донорської цитратної крові. *При масивній крововтраті кров вводиться струминно.*

1.1.2 Хронічна постгеморагічна анемія виникає при наявності захворювань, що можуть супроводжуватися незначними, але часто повторюваними, або постійними втратами крові (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, інші ерозивно-виразкові ураження ШКТ, часті носові, ясеневі кровотечі, захворювання нирок та ін.), і як правило, проявляється клінікою і показниками залізодефіцитної анемії. Основним у лікуванні такої анемії, насамперед, є усунення причин її виникнення.

1.2 АНЕМІЇ ВНАСЛІДОК ПОРУШЕННЯ КРОВОТВОРЕННЯ

1.2.1 Залізодефіцитна анемія

Слід зазначити, що більшість анемій представлена саме залізодефіцитною анемією (ЗДА). ЗДА – це гіпохромна мікроцитарна анемія, що розвивається внаслідок абсолютного зменшення запасів заліза в організмі. Ця проблема поширена у всьому світі. Серед різних анемічних станів ЗДА є найп

оширенішим і становить близько 80% всіх анемій. За даними ВООЗ поширеність анемії в популяції нижче 4,9 % - незначима для суспільного здоров'я. У світі немає країн з такими показниками. При поширеності анемії в 5 – 19,9 % ця проблема набуває помірної значимості; від 20 до 39,9 % - середньої, більше 40 % - високої значимості. Дефіцит заліза – явний або латентний реєструється у 30 % всіх жінок і у половини дітей раннього віку.

Існують фактори ризику, завдяки яким можна визначити людей, у яких висока ймовірність наявності ЗДА. Клінічно анемія проявляється при значному зниженні рівня Нб, тому більшість ЗДА діагностують на підставі даних лабораторного обстеження. Загальний аналіз крові з визначенням:

- Нб,
- ЕР з еритроцитарними індексами
- гематокриту,
- лейкоцитів із лейкограмою,
- тромбоцитів та
- ШОЕ

є діагностичним критерієм встановлення анемії, а про залізодефіцитне походження цієї анемії буде свідчити знижений рівень *феритину* у сироватці крові.

Основним патогенетичним фактором захворювання є *сидеропенія* (зниження вмісту заліза в сироватці крові, у КМ й депо), у результаті якої

порушується *утворення Hb*, розвивається *гіпохромна анемія* та виникають *трофічні порушення в тканинах*.

Залізо є найважливішим регулюючим фактором життєдіяльності організму людини. Біологічна цінність заліза визначається багатогранністю його функцій і незамінністю іншими металами в складних біохімічних процесах. Найважливіша роль заліза у фізіології людини визначається входженням його до складу простетичної групи дихальних пігментів (*Hb й міоглобіну (MHb)*) і клітинних дихальних ферментів (*каталази, пероксидази, цитохромів*). Завдяки наявності заліза, ці з'єднання здобувають здатність виконувати такі функції, як *перенос кисню до тканин і участь у окислювально-відновних процесах в них*.

Загальна маса заліза у дорослого чоловіка становить **4,5 г**, у жінки – **3 – 3,5 г**.

- Основна маса заліза (**75% або 2,5-3 г**) зосереджена в Hb;
- залізо *MHb* й дихальних ферментів становлять близько 1 г;
- залізо депоноване в органах, головним чином у печінці, близько **0,5 г** з яких воно мобілізується при фізіологічних і патологічних крововтратах, вагітності, тривалому голодуванні;
- десквамація епітелію, менструальні кровотечі - викликають фізіологічну втрату заліза – у середньому **1-2 мг** на добу.

Добова потреба дорослої людини в залізі, визначається масштабами фізіологічних процесів кровотворення та кроворуйнування. У нормі в день оновлюється **0,8 % еритроцитарної маси**, що відповідає **5–10 г** Hb

Добова кількість заліза, необхідна для підтримки нормального балансу Hb, дорівнює **15-30 мг**. Більша частина заліза, що використовується організмом на потреби кровотворення, надходить із основного депо – *печінки*. При цьому приблизно **90% заліза, необхідного для побудови Hb новостворених ER**, надходить у КМ за рахунок припливу *ендогенного заліза*, що вивільняється при розпаді ER. Інша частина відсутнього заліза поповнюється за рахунок *екзогенного або аліментарного заліза*, що

надходить в організм із їжею, приблизно **10-15 мг в день**, але всмоктується **не більше 1,5 – 2 мг**.

Харчове, окісне (тривалентне залізо) у шлунку піддається впливу соляної кислоти шлункового соку та, іонізуючись, перетворюється **в закисну** (двовалентну), **засвоювану кишковою стінкою, форму**.

Закисне залізо надходить в епітеліальні клітини слизової кишки, з'єднується з білком, що міститься в них, - **апоферитином**, створюється ферипротейновий комплекс – **феритин**. Подальше надходження з кишечника в печінку здійснюється завдяки **трансферину (або сидерофіліну)**. Всмоктування заліза слизової кишки та надходження його в печінку регулюється відповідними механізмами – сама кишкова стінка, ніби **«лімітує»** його всмоктування.

Залізо плазми (**сироваткове, транспортне, негемоглобінове**) або **сидерофілін** – це пластичний субстрат, що одночасно доставляється:

- у **КМ** - для побудови **Hb**,
- у **тканини** - для участі в окисних процесах і
- в **органи депо** - для відкладення у вигляді запасу.

У нормі вміст заліза плазми у чоловіків дорівнює **17910-21910**, у жінок – **14328-17910 наномоль/літр**.

Фізіологічна втрата заліза з організму чоловіків і жінок відбувається наступними шляхами:

- з **калом** (залізо, що не всмокталося з їжі);
- залізо, що виділяється з **жовчю**;
- залізо в складі злуценого епітелію кишечника,
- залізо, що виділяється зі злуценом епітелієм шкіри;
- с **сечею**.

Зазначеними шляхами відбувається виділення близько **1 мг заліза за добу**. Крім того, у жінок дітородного періоду додаткові втрати заліза виникають за рахунок менструацій, вагітності, пологів, лактації.

Етіологія ЗДА. Основною причиною розвитку захворювання є:

- крововтрати, переважно незначні, але постійні,
- хронічні крововтрати (при щоденній втраті 15 - 20 мл крові),
- синдром мальабсорбції (при захворюваннях ШКТ),
- вагітність, пологи, лактації,
- хронічні інфекції, при яких залізо фіксується не в ЕР, а у фагоцитах,
- вроджений дефіцит заліза (наприклад, ювенільний хлороз),
- аліментарна недостатність заліза (у вегетаріанців і у дітей).

Високе поширення ЗДА серед жінок обумовлено, головним чином, **рясними й тривалими менструальними крововтратами**, при яких втрата заліза перевищує можливості його компенсації з їжі в міжменструальний період.

Добова потреба в залізі у жінок, що страждають рясними менструальними крововтратами, зростає до **2,5 – 3 мг**, тобто до такої кількості, що не може всмоктатися навіть при значному його вмісті в їжі. За місяць, таким чином, залишається дефіцит заліза **15-20 мг**, а за **10 – 20 років** життя кількість заліза, що депонується не може **досягти 3 - 6 г**, тобто, перевищити запаси заліза в організмі. Поступове збільшення дефіциту заліза приводить до розвитку анемії.

Крововтрати зі ШКТ є найчастішою причиною розвитку ЗДА у чоловіків і другою по частоті причиною дефіциту заліза у жінок. Виникають ці крововтрати при виразках шлунка та дванадцятипалої кишки, доброякісних і злоякісних пухлинах ШКТ, грижах стравохідного отвору діафрагми, глистових інвазіях, геморою.

Анемія може розвинути при частих **носових і ясеневих** кровотечах, при тривалій **гематурії**, у постійних **донорів**.

Підвищена потреба в залізі виникає в період посиленого росту **дітей підліткового віку**. Анемія в цей період частіше виникає у дівчаток у зв'язку з появою менструальних крововтрат і, ймовірно, дією гормонів (відомо, що андрогени сприяють більше активному всмоктуванню заліза, ніж естрогени).

Може розвинутися анемія у *жінок які багато народжували*, тому що при кожній вагітності, родах і лактації жінка втрачає з організму *700-800 мг* заліза. Добова потреба в цей період зростає *до 2,5 – 3,5 мг*. Отже, при кожній вагітності розвивається деякий дефіцит заліза.

Дефіцит заліза може наступити у зв'язку з порушенням *кишкового всмоктування* при хронічних ентеритах і великих резекціях тонкої кишки.

Зниження шлункової секреції до розвитку анемії не призводить, тому що соляна кислота впливає тільки на всмоктування заліза, що перебуває в тривалентній формі та при частковій резекції шлунка, анемія розвивається тільки тоді, *коли виключена дванадцятинала кишка*.

Ятрогенні крововтрати – це крововтрати, обумовлені лікарськими маніпуляціями. Це рідкі причини ЗДА. До них відносяться часті кровопускання у хворих поліцитемією, крововтрати під час процедур гемотрансплантації, у хворих хронічною нирковою недостатністю, а також донорство (призводить до розвитку схованого дефіциту заліза в 12% чоловіків і 40% жінок, а при багаторічному стажі провокує розвиток ЗДА).

До патологічних станів, що нерідко супроводжуються розвитком недостатності заліза, варто віднести також:

- *деякі хронічні інфекції (туберкульоз),*
- *інтоксикації (азотемія),*
- *злякисні новоутворення,*
- *гіповітамінози,*
- *гіпотиреоз,*
- *аліментарну ЗДА*

Підвищена потреба в залізі, у хворих В₁₂-дефіцитною анемією, може спостерігатися на тлі лікування вітаміном В₁₂, що пояснюється інтенсифікацією нормобластичного кровотворення й використанням для цих цілей більшої кількості заліза.

Інтенсивні заняття спортом, у деяких випадках, можуть сприяти розвитку ЗДА, особливо якщо раніше був прихований дефіцит заліза.

Розвиток анемії при інтенсивних спортивних навантаженнях обумовлений підвищенням потреби в залізі при великих фізичних навантаженнях й збільшенням м'язової маси і, отже, використанням більшої кількості заліза для синтезу МНб.

При недостатньому надходженні заліза з їжею (частіше у вегетаріанців, у осіб з низьким соціально-економічним рівнем життя) може розвинути **аліментарна ЗДА**.

Основними причинами, що призводять до порушення всмоктування заліза в кишечнику і розвитку внаслідок цього ЗДА, є:

- *хронічні ентерити та ентеропатії з розвитком синдрому мальабсорбції,*
- *резекція тонкої кишки,*
- *резекція шлунку за методом Більтрот II («кінець у бік»), коли відбувається вимикання частини 12-палої кишки. При цьому ЗДА часто сполучається з В12-(фолієво)-дефіцитною анемією у зв'язку з порушенням всмоктування вітаміну В12 і фолієвої кислоти.*

ЗДА, обумовлена зниженням змісту в крові **трансферину** та, отже, порушенням транспорту заліза, спостерігається при вродженій **гіпо- і атрансферинемії, гіпопротейнеміях різного генезу, з появою антитіл до трансферину**.

Патогенез ЗДА.

В основі всіх клінічних проявів ЗДА лежить дефіцит заліза, що розвивається в тих випадках, коли втрати заліза перевищують його надходження з їжею (2 мг/добу).

Основним патогенетичним фактором захворювання є **сидеропенія** (зниження вмісту заліза в сироватці крові, у КМ й в депо), у результаті якої порушується утворення Нб, розвивається **гіпохромна анемія**. Спочатку зменшуються запаси заліза в печінці, селезінці, КМ, що одержує відбиття в зниженні рівня **феритину** в крові. На цій стадії відбувається компенсаторне посилення всмоктування заліза в кишечнику і підвищення рівня мукозного й плазмового трансферину. Вміст сироваткового заліза ще не знижений, анемії

немає. Однак, надалі виснажені депо заліза вже не здатні забезпечити еритропоетичну функцію КМ і, незважаючи на високий рівень трансферина, що зберігається в крові, значно знижуються вміст транспортного заліза в крові і синтез Нв.

При дефіциті заліза знижується активність залізовмісних і залізо залежних ферментів у різних органах і тканинах, а також зменшується утворення МНв. У результаті зазначених порушень і зниження активності ферментів тканинного подиху (цитохромоксидаз) спостерігаються дистрофічні поразки епітеліальних тканин (шкіри, її придатків, слизової оболонки ШКТ, нерідко сечовивідних шляхів) і мускулатури (міокарда і скелетних м'язів).

Зниження активності деяких залізовмісних ферментів у лейкоцитах порушує їх фагоцитарну й бактерицидну функції й пригнічує захисні імунні реакції.

Класифікація ЗДА

За стадіями:

1-я стадія – дефіцит заліза без анемії (***латентна анемія***)

2-я стадія – ЗДА з розгорнутою клініко-лабораторною картиною ЗДА.

За ступенем важкості:

1 - легкого ступеню важкості (вміст ***Нв*** 90 – 120 г/л);

2 - середнього (вміст ***Нв*** 70 – 90 г/л);

3 - важкого (вміст ***Нв*** нижче 70 г/л).

Клінічна картина захворювання складається із загальних симптомів, характерних для всіх анемій, і симптомів тканинного дефіциту заліза, які можна об'єднати в окремі синдроми.

1. Анемічний синдром (АС) - обумовлений зниженням вмісту Нв й кількості ЕР, недостатнім забезпеченням тканин киснем і представлений неспецифічними симптомами. Хворі на ЗДА можуть скаржитися на:

- підвищену стомлюваність,
- зниження працездатності,

- запаморочення,
- миготіння мушок перед очима,
- задишку при фізичному навантаженні,
- появу непритомних станів,
- може з'являтися зниження розумової працездатності, пам'яті, сонливість.

ЗДА розвивається поступово, тому організм хворого адаптується і суб'єктивні прояви АС не завжди бувають яскраво вираженими, але зазвичай турбують хворих, особливо при фізичному навантаженні, а потім і в спокої (у міру наростання анемії).

При об'єктивному дослідженні виявляється:

- блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок,
- нерідко виявляється деяка пастозність в області гомілок, стоп, обличчя,
- характерні ранкові набряки — «мішки» навколо очей.

Анемія обумовлює розвиток синдрому *міокардіодистрофії*, що проявляється:

- задишкою,
- тахікардією,
- часто аритмією,
- помірним розширенням границь серця вліво,
- глухістю тонів серця,
- неголосним систолічним шумом у всіх аускультативних точках.

При важкій і тривалій анемії міокардіодистрофія може призвести до вираженої *недостатності кровообігу*.

Для ЗДА, як і для інших анемії, характерним є ушкодження нервової системи (*НС*). Астенічний синдром - є частим та характерним проявом ураження *НС* при цій анемії. Оскільки залізо – це структурний компонент *МНв*, через дефіцит заліза може страждати його синтез та розвиватися м'язова слабкість і м'язова гіпотонія. Цим же пояснюється слабкість глоткових м'язів, що проявляється дисфагією (утруднюється ковтання

твердої їжі), та, нечасто, слабкість сфінктерів (нетримання сечі під час сміху, кашлю – у жінок і дівчат). При дефіциті заліза виникає дисбаланс у системі перекисного окислювання ліпідів – антиоксидантний захист та порушення катаболізму катехоламінів з надлишком їх в центральній нервовій системі (ЦНС), що може стати фактором руйнації НС. Нерідкими є скарги на:

- головокружіння,
- шум в ухах,
- головний біль, за рахунок розвитку вторинної внутрішньочерепної гіпертензії,
- порушення рецепції виявляються у спотворенні смаку, виникає бажання їсти глину, сире тісто, крейду.

Для дитячого віку характерним є приєднання ендокринних розладів: патологія щитоподібної залози, а у дівчат, також порушення менструального циклу, та розвиток *полінейропатій (ПНП)*. У випадку розвитку вторинного *тромбоцитозу* спостерігаються гострі порушення мозкового кровообігу (*ГПМК*) ішемічного типу.

2. Сидеропенічний синдром, синдром гіпосидерозу (СГ) – обумовлений тканинним дефіцитом заліза, що призводить до зниження активності багатьох ферментів (цитохромоксидази, пероксидази, сукцинат-дегідрогенази та ін.). Для нього характерні численні симптоми:

- зіпсування смаку (*pica chlorotica*) - непереборне бажання вживати в їжу що-небудь незвичайне й малоїстне (крейда, зубний порошок, вугілля, глина, пісок, лід), а також сире тісто, фарш, крупу; цей симптом частіше зустрічається у дітей і підлітків, але досить часто й у дорослих жінок; пристрасть до гострої, солоної, кислої, пряної їжі;
- перекручення нюху - пристрасть до запахів, які більшістю оточуючих сприймаються як неприємні (бензин, ацетон, запах лаків, фарб, гуталіну та ін.).

- виражена м'язова слабкість і стомлюваність, атрофія м'язів і зниження м'язової сили у зв'язку з дефіцитом *MHb*, її додатків (сухість, злущення, схильність до швидкого утворення на шкірі тріщин; тьмяність, ламкість, випадіння, та раннє посивіння волосся;
- потоншення, ламкість, тьмяність нігтів;
- симптом койлонихії
- ангулярний стоматит - тріщини, «заїди» у кутах рота (зустрічаються в 10-15% хворих);
- глосит (в 10% хворих) - характеризується відчуттям болю й розпиранням в області язика, почервонінням його кінчика, а надалі атрофією сосочків («лакований» язик);
- часто спостерігається схильність до пародонтозу й карієсу;
- атрофічні зміни слизової оболонки ШКТ, які проявляються сухістю слизової оболонки стравоходу й ускладненнями, а іноді – *сидеропенічною дисфагією* (болями при ковтанні їжі, особливо сухої);
- розвиток атрофічного гастриту та ентериту;
- симптом «синіх склер» характеризується синюватим фарбуванням або вираженою блакиттю склер. Це пояснюється тим, що при дефіциті заліза порушується синтез колагена в склері, вона потоншується і через неї просвічує судинна оболонка ока;
- імперативні позиви на сечовипускання, неможливість удержувати сечу при сміху, кашлі, чиханні, можливо навіть нічне нетримання сечі, що обумовлено слабкістю сфінктерів сечового міхура;
- «сидеропенічний субфебрилітет» - характеризується тривалим підвищенням температури до субфебрильних величин;
- виражена схильність до гострих респіраторно-вірусних та інших інфекційно-запальних процесів,

- схильність до хронізації інфекцій, що обумовлено порушенням фагоцитарної функції лейкоцитів і ослабленням системи імунітету;
- зниження репаративних процесів у шкірі, слизових оболонках.

3. Гематологічний синдром (ГС)

- периферична кров характеризується гіпохромною анемією з різким зниженням *KП (0,6-0,4)*;
- вираженим анізоцитозом і пойкилоцитозом. Ер в мазку – бліді, переважають мікроцити з діаметром 5-6 напівтемних і обсягом 55-60 μ^3 . Може бути зміна форми ЕР;
- кількість ретикулоцитів у нормі або підвищена (при тривалій кровотечі або лікуванні препаратами заліза);
- число лейкоцитів помірно знижено;
- кількість тромбоцитів нормальне;
- незначно прискорена або нормальна ШОЕ;
- у пунктаті КМ - спостерігається невелике подразнення (*гіперплазія*) червоного паростка з перевагою *мікронормобластів*, а при хронізації процесу - змінюється його пригніченням).

Зовнішній вигляд хворих:

- шкірні покриви та слизові оболонки бліді,
- харчування не порушене,
- іноді відзначається помірна пастозність нижніх кінцівок,
- спостерігається невеликий зсув границь відносної серцевої тупості вліво,
- над верхівкою і в області проекції легеневої артерії вислуховується систолічний шум,
- іноді з'являється субфебрилітет,
- можуть виникати тупі болі в епігастральній ділянці.

Діагностика ЗДА

В діагностиці ЗДА важливе значення має раннє виявлення латентного дефіциту заліза в організмі, який діагностується за наявністю наступних ознак::

- анемія відсутня, вміст Hb нормальний;
- є клінічні ознаки *сидеропенічного синдрому*, у зв'язку зі зниженням тканинного фонду заліза;
- *сироваткове залізо знижене*, що відображає зменшення транспортного фонду заліза;
- *загальна залізовв'язувальна здатність сироватки крові (ЗЗЗС) підвищена*. Цей показник відображає ступінь «голодування» сироватки крові й насичення залізом трансферину;
- при дефіциті заліза відсоток насичення трансферину залізом - знижений;
- периферична кров (див. вище «Гематологічний синдром»)

Лікування ЗДА складається із:

- усунення етіологічних факторів;
- лікувального харчування;
- медикаментозного лікування;
- профілактики загострень ЗДА.

Ліквідація дефіциту заліза й, отже, лікування ЗДА можливо тільки після усунення причини, що веде до постійного дефіциту заліза.

У лікуванні ЗДА немало важливе значення відіграє *збалансоване харчування*, що забезпечує організм адекватною кількістю заліза.

Найкраще засвоюється в організмі (10-20%) залізо із продуктів харчування тваринного походження таких, як *м'ясо, домашній птах, риба (рис.2)*. Залізо із продуктів рослинного походження таких, як *овочі, фрукти, бобові, горіхи, мало засвоюється в організмі (усього 3-5%)*. У зв'язку зі сказаним, можна хворим із ЗДА рекомендувати:



Рисунок 2 – Збалансоване харчування

- одне м'ясне та 1-2 рибних блюда - 2- 4 рази на тиждень;
- засвоєння заліза з рослинних продуктів можна збільшити, *додаючи невелику кількість м'яса в блюдо (кубики шинки або курки)*;
- вітамін «С» *підвищує засвоєння заліза* з рослинних продуктів (цитрусові, перець, кріп і кисла капуста, фруктові соки, фрукти на десерт);
- зменшують засвоєння заліза, особливо з рослинних продуктів, *чорний і зелений чай, кава* (чай і каву краще вживати не під час їжі, а через якийсь час після прийому їжі),
- засвоєння заліза також зменшує *кальцій, що міститься в продуктах харчування* (намагатися не пити молоко одночасно із уживанням м'ясних блюд).

Повноцінне харчування може запобігати дефіциту заліза, однак, одного харчування для лікування дефіциту заліза недостатньо. Тому треба пам'ятати дуже важливий принцип лікування ЗДА, а саме: ліквідувати дефіцит заліза за допомогою тільки дієтичних заходів *неможливо*, у зв'язку з чим всім пацієнтам показана *замісна терапія препаратами заліза, які містять його у вигляді солей.* Така терапія передбачає:

- лікування залізовмісними препаратами;
- усунення дефіциту заліза й анемії;

- заповнення запасів заліза (терапію насичення);
- протирецидивну терапію.

При призначенні лікарських засобів для лікування ЗДА треба також пам'ятати, що лікування препаратами заліза повинне починатися лише після того, як лікар переконався, що мова йде про ЗДА, а не про іншу форму анемії. Неодноразово доводилося спостерігати, що препарати заліза призначали лікарі при В12-дефіцитних анеміях, при різних формах гемолітичних анемії, при апластичному синдромі. При цих хворобах у більшості випадків має місце **надлишок заліза** в організмі і препарати заліза не показані.

Форми залізовмісних препаратів бувають пероральні й парентеральні.

На думку експертів ВООЗ, у більшості випадків, при виборі способу введення препарату перевагу варто віддавати **пероральним формам**, оскільки встановлено, що при внутрішньовенному та внутрим'язовому введенні препарату заліза у порівнянні із прийомом усередину рівень Нв не підвищується швидше. Крім того, парентеральні препарати володіють рядом побічних ефектів, аж до анафілаксії. Тому при виборі препарату заліза для замісної терапії важливими є не тільки його **ефективність, але й максимальна безпека**.

Для досягнення терапевтичного ефекту при лікуванні препаратами заліза, необхідно також дотримуватися певних правил, а саме:

- достатнє дозування препарату;
- прийом заліза у фазі найбільш активної шлункової секреції, тобто після їжі;
- призначення заліза в сполученні з аскорбіновою кислотою (це сприяє стабілізації заліза в більш активній двовалентній формі);
- остатня тривалість курсу лікування (1,5-2 місяці).

При призначенні препарату заліза усередину необхідно враховувати стан ШКТ. Після кожного прийому препарату заліза всередину необхідно

ополіскувати рот (щоб уникнути потемніння зубів). Приймають препарати *за 1 годину* до їжі або *не раніше чим через 2 години* після їжі.

Основні препарати заліза для перорального прийому

Пепарат	Складові компоненти	Кількість заліза, мг	Лікарська форма	Добова доза
<i>Актиферин</i>	<i>Сульфат заліза і D, L-серин</i>	<i>0,948 г/100мл</i>	<i>Сироп</i>	<i>3-5 капель/кг маси тіла 2-3 р на добу</i>
<i>Фероградумеент</i>	<i>Сульфат Fe</i>	<i>105</i>	<i>Таблетки</i>	<i>1-2 табл.</i>
<i>Гемофер-пролонгатум</i>	<i>Сульфат Fe</i>	<i>105</i>	<i>Таблетки</i>	<i>1-2 табл.</i>
<i>Конферон</i>	<i>Янтарна кислота</i>	<i>50</i>	<i>Капсули</i>	<i>3-4 кпс.</i>
<i>Хеферол</i>	<i>Фумарова кислота</i>	<i>115</i>	<i>Капсули</i>	<i>1-2 капс.</i>
<i>Фероплекс</i>	<i>Сульфат Fe, ас корб. кислота</i>	<i>10</i>	<i>Драж</i>	<i>3-6 др.</i>
<i>Сорбіфер дурулес</i>	<i>Аскорб. кислота</i>	<i>100</i>	<i>таблетки</i>	<i>1-2 табл.</i>
<i>Фенюльс</i>	<i>Аск. кислота, кальцій віт. гр B, нікотинамід,</i>	<i>150</i>	<i>капсули</i>	<i>1-2 капс.</i>
<i>Тардиферон</i>	<i>Аск. кислота, мукопротеаза</i>	<i>80</i>	<i>таблетки</i>	<i>1-2 табл.</i>
<i>Ферол</i>	<i>Фоліева кислота</i>	<i>47</i>	<i>капсули</i>	<i>3-4 капс.</i>
<i>Іровіт</i>	<i>Фол. к-та+Аск.к-та, віт B₁₂, L-лізин</i>	<i>100</i>	<i>капсули</i>	<i>-2 кап.</i>

Засобами першого вибору при лікуванні ЗДА, відповідно до рекомендацій **ВООЗ** (1989, 2001) повинен бути пероральний ретардний препарат сульфату двовалентного заліза в терапевтичній дозі **60-120** мг/добу. **Більш високі дози не гарантують підвищення всмоктування заліза.** Як еталон залізо-замісної терапії **ВООЗ** рекомендує препарат двовалентного заліза **Тардиферон**, одна таблетка якого містить оптимальну дозу сульфату заліза – **256,3** мг, що відповідає **80** мг ЕЗ.

Залізо в **Тардифероні** утримується в ретардній формі, тому вивільняється повільно. Максимальна концентрація в плазмі досягається через **6-7** годин, а дія зберігається близько **24** годин. Це дозволяє застосовувати його 1 раз на добу. Важливими компонентами **Тардиферону** є **мукопротеаза** (80 мг у кожній таблетці) і **аскорбінова кислота** (30 мг).

Мукопротеаза - це високомолекулярна фракція слизової оболонки травного тракту тварин, що захищає слизову оболонку ШКТ від іритативного впливу іонів заліза, підвищує його абсорбцію в кишечника, поліпшує переносимість препарату. Аскорбінова кислота - сприяє іонізації заліза у двовалентну форму, яка краще всмоктується.

Пероральні залізовмісні препарати **не можна:**

- приймати протягом 1-2 годин після вживання яєць, молока, чорного чаю, кави, хліба, сирих злаків, молочних продуктів, які утруднюють всмоктування заліза;
- приймати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять залізо.

Пероральні залізовмісні препарати *з обережністю застосовують у пацієнтів:*

- з лейкозом;
- хронічними захворюваннями печінки;
- хронічними захворюваннями нирок;
- запальними захворюваннями ШКТ;
- вирзовій хворобі шлунка і ДПК;
- захворюваннями кишечника (ентерит, виразковий коліт, хвороба Крона);
- ревматоїдним артритом (можливе виникнення загострення).

Для запобігання запору препарати запивають достатньою кількістю рідини.

Для парентерального введення препарати заліза показані лише в особливих випадках:

- при хворобі Крона;
- неспецифічному виразковому коліті;
- при порушенні кишкового всмоктування заліза у хворих з ентеритами;
- після великих резекцій тонкої кишки;
- при ерозивних ушкодженнях слизової оболонки верхніх відділів ШКТ;
- при загостренні ВХШ або ДПК.

Для парентерального введення залізовмісних препаратів використовуються **суфер в дозі 20 мг та феринжект в дозі 50 мг**.

Препарати призначаються при необхідності швидкого поповнення заліза пацієнтам, які не переносять або не дотримуються регулярного прийому пероральними препаратами заліза та при наявності активних запальних захворювань травного тракту, коли пероральні препарати заліза неефективні.

Необхідно пам'ятати, що препарати заліза для парентерального введення можуть викликати важкі **алергічні реакції**, особливо при внутрішньовенному введенні. При внутрим'язових ін'єкціях нерідкими є інфільтрати в місці введення ліків.

Лікування ЗДА проводиться в максимально переносимій (стерпній) дозі заліза в препараті **до повної нормалізації вмісту Hb**, що відбувається **через 6-8 тижнів**. Клінічні ознаки поліпшення з'являються **значно раніше (уже через 2-3 доби)** у порівнянні з нормалізацією рівня Hb. Це пов'язане з надходженням заліза у ферменти, дефіцит яких обумовлює м'язову слабкість. Вміст Hb починає зростати **на 3-му тижні від початку лікування**. Після нормалізації рівня Hb лікування повинне тривати ще не менше **трьох місяців, для відновлення запасів заліза в організмі**.

При необхідності приблизно через **кожні 4 тижні**, для визначення ступеня дефіциту заліза, реакції на проведення лікування та необхідності продовження терапії, оцінюють наступні параметри:

- *показник Hb;*
- *кількість еритроцитів;*
- *середній обсяг еритроциту (MCV);*
- *середнє значення вмісту Hb в EP (MCH);*
- *кількість ретикулоцитів;*
- *рівень заліза в сироватці крові, трансферину,*

- визначення **феритину** в сироватці крові дозволяє оцінити накопичене залізо (показник **феритину** в сироватці крові **<15 мкг/л** означає відсутність запасів заліза в організмі).

Спеціального лікування неврологічних розладів (НР) при ЗДА, окрім ГПМК, призначати не потрібно, оскільки ці симптоми зникають із відновленням запасів заліза та нормалізацією обміну. Однією із важливих ознак ефективного лікування є **зменшення м'язової слабкості**.

Інші практичні рекомендації щодо ведення хворих із ЗДА:

- ***По-перше***, не слід прибігати до гемотрансфузій. Їх варто застосовувати тільки за життєвими показниками і при підготовці хворого до операції.
- ***Не виправдане*** призначення тільки вітамінів групи «В» замість препаратів заліза.
- ***Не слід*** часто проводити аналіз крові в перші тижні лікування, оскільки ***гематологічні показники змінюються не одразу***.
- Ефективність терапії ЗДА бажано контролювати ***за рівнем трансферину та феритину в сироватці крові***.
- При рясних і тривалих менструальних крововтратах рекомендується протягом 6-7 днів після закінчення менструації призначати по 2 таблетки ***фероплексу або гемостимуліну***.
- Показано застосування вітамінів комплексу «В» (В₁, В₆), які призначаються по 1,0 мл підшкірно, 10-15 ін'єкцій на курс.
- Лікування основного захворювання, яке призвело до виникнення ЗДА.

Прогноз ЗДА – сприятливий. Працездатність хворих із ЗДА порушена тільки при загостренні захворювання.

Профілактика ЗДА включає:

1. ***Повноцінне харчування***. Їжа повинна містити достатню кількість заліза. Основним продуктом, що містить легкозасвоюване залізо є м'ясо. У раціон харчування необхідно включати овочі, фрукти, свіжу зелень.
2. ***Усунення джерел крововтрати*** (постгеморагічні анемії).

3. Лікування захворювань, що ведуть до розвитку дефіциту заліза (хронічні ентерити, хронічні інфекції й ін. викликають анемії хронічних захворювань).

4. Медикаментозна корекція.

Особам з раніше вилікованою ЗДА при наявності умов, що загрожують розвитком рецидиву ЗДА (рясні менструації, фіброміома матки та ін.), проводиться профілактика анемії. Рекомендується профілактичний курс тривалістю **6 тижнів (добова доза заліза 40 мг)**, потім проводяться **два 6-тижневих курси в рік**, або прийом **30-40 мг заліза щодня протягом 7-10 днів після кожної менструації**. Крім того, необхідно щодня вживати не менш **100 грамів м'яса**.

1.2.2 В12-(фолієво)-дефіцитні анемії – (перніціозні)

В12-(фолієво)-дефіцитна анемія – перніціозна (стара назва – *злякiсне недокрiв'я*) – захворювання, обумовлене порушенням кровотворення через недолік в організмі вітаміну **В₁₂**. Найбільш чутливим до недоліку цього вітаміну є КМ і тканини НС.

В 1855 році англійський лікар Томас Адісон, а потім в 1872 році, більш докладно, німецький лікар Антон Бірмер описали хворобу, що назвали злякiсною (перніціозною) анемією. Незабаром французький лікар Арман Трусо запропонував цю хворобу називати адісоною анемією та хворобою Адісона. У 1926 році Дж.Уипл, Дж. Майнот і У.Мёрфі повідомили, що перніціозна анемія лікується введенням у раціон сирової печінки і те, що в основі захворювання лежить вроджена нездатність шлунка секретувати речовину, необхідну для всмоктування вітаміну **В₁₂** у кишечнику. За це відкриття вони в 1934 році одержали Нобелівську премію.

Етіологія та патогенез В₁₂-дефіцитної анемії.

За захворювання виникає внаслідок *дефіциту гастромукопротеїна* - «внутрішнього фактора Касла», що виробляється додатковими клітинами залоз фундального відділу шлунка. Це призводить до порушення засвоєння «зовнішнього фактора» - вітаміну **В₁₂**. Роль «внутрішнього фактора»

полягає в тому, що залучаючись у з'єднання з вітаміном В₁₂, він охороняє останній від руйнування кишковою флорою та сприяє його всмоктуванню. Роль «зовнішнього фактора» - забезпечення нормального еритробластного кровотворення.

В основі дефіциту «внутрішнього фактора» лежить вроджена неповноцінність залозистого апарату фундального відділу шлунка, що виявляється з віком у вигляді передчасної інволюції залоз, продукуючих гастромукопротеїн.

Не виключається імунний генез гастритичної атрофії. У переважаючої більшості хворих у сироватці крові виявляються специфічні, що тимчасово зникають під впливом кортикостероїдів, антитіла стосовно парієтальних і головних клітин фундальних залоз.

Дефіцит вітаміну В₁₂ може розвинутися при:

- поліпозі;
- раку і сифіломі шлунка;
- а також у зв'язку із субтотальною резекцією або повному видаленні шлунка;
- глистяних інвазіях;
- вагітності.

При дефіциті вітаміну В₁₂ в організмі порушується процес перетворення ***фолієвої кислоти у фолінову***, що перешкоджає синтезу ***нуклеїнових кислот, синтезу і регенерації мієліну***.

Порушення обміну нуклеопротеїдів призводить до розладу мітотичних процесів в еритроблестах КМ. Крім уповільненого утворення мітозів, мегалобластичному типу кровотворення властиве скорочення самих мітозів (замість трьох мітозів, властивих нормобластичному еритропоезу, мегалобластичний еритропоез протікає з одним мітозом).

Крім того, характерною рисою клітин мегалобластичного кровотворення є ***рання гемоглобінізація їхньої цитоплазми*** при збереженій

ще *нижній структурі ядра*. Така клітка втрачає властиві їй здатності до нормального розвитку й перетворення в ЕР.

Розпад безлічі гемоглобінізованих мегалобластів, що не встигли обезядернітися та перетворитися в ЕР, поряд з уповільненою диференціацією є основною причиною, яка призводить до того, **що процеси кровотворення не компенсують процесів кроворуйнування і розвивається недокрів'я.**

Захворювання зустрічається в літньому віці, частіше у чоловіків.

Клінічна картина хвороби складається *із тріади симптомів*:

- порушення з боку травної системи;
- порушення з боку кровотворної системи;
- порушення з боку нервової системи.

Захворювання розвивається повільно, непомітно. За багато років до картини недокрів'я виявляється *шлункова ахілія*. На початку хвороби з'являється:

- наростаюча фізична й психічна слабкість;
- підвищена стомлюваність;
- головні болі;
- порушення сну;
- депресія, емоційна лабільність;
- запаморочення, шум у вухах;
- потім приєднується задишка;
- серцебиття при найменших фізичних напругах;
- диспепсичні явища (анорексія, проноси);
- захворювання може початися з болу в язичку.

У НС за наявного дефіциту кобаламіну розвиваються процеси демієлінізації з залученням структур головного мозку (ГМ), спинного мозку (СМ) та, трохи рідше, периферичних нервів і зорового нерву. НР можуть передувати розвитку самої анемії. Пізніше формується картина **фунікулярного мієлозу (ФМ)**. **ФМ** – мієлопатія з вираженою *сенситивною*

атаксією та розладами глибокої чутливості (скарги на відчуття ватних ніг, нестійкість ходи, яка посилюється за відсутності контролю зору). В основі цієї *мієлопатії* лежить *дем'єлінізація з наступною аксональною дегенерацією*. ФМ є наслідком ураження *задніх та бокових канатиків спинного мозку (СМ)*. Виділяють декілька форм ФМ:

- *із переважним ураженням задніх канатиків СМ (задньостовпова);*
- *бокових канатиків (пірамідна);*
- *із рівномірним ураженням задніх і бокових канатиків;*
- *абортивну форму.*

ФМ розвивається поступово – за декілька місяців, хоча можливий і швидкий розвиток симптомів – за 1-2 тижні. **В неврологічному статусі** виявляються:

- *знижені або відсутні ахіллові рефлекси;*
- *сенситивна атаксія;*
- *порушення пропріоцептивної та вібраційної чутливості;*
- *колінні рефлекси можуть бути підвищені.*

Підтвердженням ураження *задніх стовнів СМ* може бути виявлення *симптому Лермітта* – відчуття розряду електричного току вздовж хребта та в руках і/або ногах при згинанні голови вперед. **Прогресування ФМ** призводить до *формування нижнього спастичного парепарезу та порушенню функції тазових органів.*

Ураження периферичних нервів при ***V₁₂-дефіцитній анемії*** проявляється клінікою *дистальної симетричної полінейропатії* з переважним ураженням *нижніх кінцівок*. В неврологічному статусі виявляються:

- *зниження больової чутливості за типом шкарпеток;*
- *вібраційної та пропріоцептивної чутливості з розвитком сенситивної атаксії.*

Додаткове проведення *електронеуроміографічного* дослідження (ЕНМГ) виявить ознаки *полінейропатії з переважним ураженням аксонів*. Біопсія нерва, однак, виявляє сполучені ознаки мієло- та аксонопатії.

Особливе місце серед НР при мегалобластній анемії займає *когнітивна дисфункція*, яка може досягати розвитку *деменції* та є клінічним проявом *В₁₂-дефіцитної енцефалопатії*. Таких хворих дуже часто скеровують до неврологів із підозрою на хворобу Альцгеймера, при цьому навіть не досліджують стан периферичної крові. Іноді і самі неврологи забувають про таку причину деменції, як *дефіцит кобаламіну*, і не *досліджують рівень кобаламіну у сироватці крові* при виставленні діагнозу *деменції*. На сьогодні *В₁₂-дефіцитна енцефалопатія* зустрічається *частіше*, ніж *ФМ*. Її розвиток обумовлений масивною *демієлінізацією речовини лобної та тім'яної часток, мозолястого тіла*.

Клінічна картина В₁₂-дефіцитної енцефалопатії виявляється у:

- *порушенні пам'яті;*
- *зниженні психічної активності;*
- *виникненні депресії.*

Можуть виникати також:

- *сплутаність свідомості;*
- *зорові та слухові галюцинації;*
- *агресія;*
- *марення;*
- *афазія;*
- *нетримання сечі.*

При прогресуванні анемії приєднуються:

- *парези та паралічі кінцівок із болісними парестезіями;*
- *парези окорухової мускулатури;*
- *епілептичні напади;*
- *вегетативні розлади;*

- порушення функції тазових органів.

Швидка анемізація хворих може привести до коми (*через ішемію ГМ*).

Зовнішній вигляд хворих із B₁₂-дефіцитною анемією характеризується:

- різкою блідістю шкірних покривів з лимонно-жовтим відтінком;
- склери субектеричні;
- на обличчі іноді спостерігається коричнева пігментація;
- обличчя одутле;
- часто відзначається пастозність гомілок і стоп;
- підшкірно-жирова клітковина виражена в достатньому ступені або з надлишком,
- температура тіла частіше буває субфебрильною і зв'язана, в основному, із процесом посиленого розпаду ЕР;
- серце - на верхівці вислуховується систолічний шум, що проводиться на судини,
- АТ звичайно знижений,
- на ЕКГ виявляються дифузні зміни міокарда.

Класичним синдромом захворювання є *гловит Хантера*, при якому на язичці з'являються яскраво-червоні ділянки запалення, дуже чутливі до прийому їжі та лікарських засобів. Вони частіше локалізуються по краях і на кінчику язика, а іноді захоплюють увесь язик («ошпарений»). Нерідко на язичку з'являються тріщини, афтозні висипання. Подібні зміни можуть поширюватися на ясна, слизову щік, глотки і стравоходу. Надалі запальні явища стихають і смакові сосочки язика атрофуються. Він стає гладким і блискучим («лакований»). При мікроскопічному дослідженні кінчика язика та середньої його частини вдається виявити лише невелику кількість смакових сосочків, епітелій різко стоншений.

При дослідженні шлункового вмісту виявляється ахілія і підвищений вміст слизу. Рентгенологічне дослідження шлунка виявляє сглаженість

складок слизової шлунка і прискорену евакуацію. При гастроскопічному дослідженні виявляється гніздова або тотальна атрофія слизової шлунка.

Гістологічна будова слизової шлунка характеризується стоншенням залізистого шару й зменшенням самих залоз. Головні та обкладаючі клітини атрофічні і заміщені слизовими клітинами.

У частини хворих збільшується печінка й селезінка внаслідок розпаду еритроцитів.

Гематологічний синдром (ГС) при В₁₂-дефіцитній анемії .

Периферична кров характеризується вираженою ***гіперхромною анемією***:

- *КП - завжди вище одиниці - 1,4 - 1,6. (анемія гіперхромна);*
- *ЕР - великих розмірів: макроцити та мегалоцити, у багатьох з них виявляються залишки ядра (тільця Жоллі й кільця Кебота);*
- *відзначається анізоцитоз і пойкилоцитоз;*
- *кількість ретикулоцитів частіше знижена;*
- *у більшості хворих спостерігається лейкопенія;*
- *нейтропенія;*
- *еозинопенія;*
- *абазофілія;*
- *монопенія;*
- *серед клітин нейтрофільного ряду з'являються гігантські полісегментарні форми, що містять 8 - 10 ядерних сегментів;*
- *відзначається відносний лімфоцитоз;*
- *кількість тромбоцитів частіше зменшена;*
- *у пунктаті КМ виявляється подразнення червоного паростка;*
- *характерний патологічний, мегалобластний тип кровотворення.*

Особливістю мегалобластів є ***асинхронізм*** між дозріванням ядра та цитоплазми – ***рання гемоглобінізація*** цитоплазми при збереженій ще ніжній структурі ядра. Клітини мієлоїдного ряду:

- *збільшені в розмірах;*

- зустрічаються великі мієлоцити – мегамієлоцити;
- палочкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли;
- відзначається полісегментарність нейтрофілів;
- лейко-еритробластичне співвідношення змінене у бік еритропоезу.

Вміст *заліза* в сироватці крові *нормальний*. Може бути помірна *білірубінемія* за рахунок непрямой фракції.

Діагностика В₁₂-дефіцитної анемії.

Дефіцит вітаміну В₁₂ найбільш вірогідно встановлюється по низькому рівню вітаміну В₁₂ у сироватці крові (*менше 600 нг/л*).

У клінічній практиці надійним діагностичним тестом дефіциту вітаміну В₁₂ служить *позитивна відповідь у вигляді ретикулоцитарного кризу на введення мінімальних доз вітаміну В₁₂ (2 мкг/день в/м)*.

Диференціальний діагноз В₁₂-дефіцитної анемії необхідно проводити з:

- пухлинами шлунка (на підставі даних фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) рентгенологічного дослідження), а також по відсутності ефекту від терапії вітаміном В₁₂;
- фолієводефіцитною анемією (критерієм фолієвої недостатності є низький рівень фолатів сироватки (*менш 15 мкг/л*) при нормальному вмісті в сироватці крові вітаміну В₁₂ і нормальній його абсорбції).

Лікування В₁₂-дефіцитної анемії

Принцип лікування В₁₂-дефіцитній анемії – патогенетичний і включає 3 курси.

Перший курс – початковий:

- ін'єкції вітаміну В₁₂ призначають по **400-500 мкг внутрішньом'язово щодня** протягом першого *тижня* (до настання *ретикулоцитарного кризу*);
- надалі - через день до настання *гематологічної ремісії* (її основний критерій – перехід з *мегалобластичного* шляху кровотворення *на*

нормобластичний). В середньому тривалість курсу – **3- 4 тижні**.

Курсова доза вітаміну B_{12} – 1500-3000 мкг.

Другий курс – закріплюючий:

- протягом **2 місяців – 1 раз на тиждень** вітамін B_{12} вводять підшкірно у тому ж дозуванні;
- надалі протягом **напівроку - 2 рази на місяць**.

Профілактичні курси (1 раз у рік):

- по **500 мкг** через добу протягом **3-х тижнів**.

При наявності **ФМ** вітамін B_{12} вводять у **подвійній дозі**, + **вітамін B1 (по 1 мл щодня)**. + симптоматична терапія.

При **ФМ** курсове лікування передбачає введення більш масивних доз препарату (**1000 мкг**) щодня перші **10 днів** лікування і надалі **1-2 рази на тиждень протягом 2-х місяців в тій же дозі**. **Курсова доза B_{12} має бути від 10 000 до 250 000 мкг.** Після курсової дози призначається **профілактичний (протирецидивний)** прийом препарату по **500 мкг 2-3 рази на місяць** або по **50 мкг щотижня протягом півроку**. Після цього рекомендуються **щорічно** профілактичні курси (**дивись вище – профілактичні курси**).

Гемотрансфузії застосовуються тільки за життєвими показниками (коматозний стан, різке порушення гемодинаміки).

У клінічній практиці більш часто (в 90% випадків) доводиться мати справу з **мегалобластною анемією**, обумовленою **дефіцитом вітаміну B_{12}** і значно **рідше – недостатністю фолатів**, однак існують і **змішані форми (при синдромі порушеного всмоктування)**. Залежно від патогенетичних механізмів, що викликають розвиток дефіциту вітаміну B_{12} або фолатів, всі мегалобластні анемії розділяються на 4 групи:

1. **внаслідок зниженого надходження;**
2. **внаслідок порушеної абсорбції;**
3. **внаслідок порушеного транспорту й метаболізму;**
4. **внаслідок підвищеного споживання.**

Фолієводефіцитна анемія має подібний до В₁₂-дефіцитної анемії патогенез, але НС страждає за цієї хвороби менше. Поступовий розвиток інтелектуально-мнестичних розладів в клінічній картині *фолієво-дефіцитної анемії* переважає над розвитком мієло- або полінейропатії, має сприятливий прогноз та нівелюється призначенням фолієвої кислоти. Анемія частіше виникає внаслідок:

- зниженого надходження з їжею фолатів у представників найбільш вразливих прошарків населення, чиє харчування позбавлене овочів, м'яса, яєць і молока (нутритивні);
- внаслідок підвищеного споживання фолатів при вагітності, у хронічних алкоголіків (нутритивні), при гемолітичних анеміях, пухлинах, лейкозах (фолієво-дефіцитні);
- при прийомі протисудомних засобів і антагоністів фолієвої кислоти;
- крім того, запаси фолатів в організмі порівняно невеликі, а у звичайній їжі їхній вміст лише незначно перевищує денну потребу

Критерієм фолієвої недостатності є *низький рівень фолатів сироватки крові (менше 15 мкг/л) при нормальному вмісті в сироватці крові вітаміну В₁₂ і нормальній його абсорбції*.

Діагностичним тестом фолієво-дефіцитної природи мегалобластної анемії може розглядатися розвиток гематологічної ремісії після лікування **фолієвою кислотою (по 2 мг/день)**, яка неможлива при недостатності вітаміну В₁₂.

Прогноз при правильному і своєчасному лікуванні **В₁₂-фолієво-дефіцитної анемії** сприятливий. У період ремісії хворі найчастіше практично здорові. Їм протипоказана тільки робота, пов'язана з фізичною напругою, у місцях з підвищеним або зниженим атмосферним тиском.

Якщо ремісія наступила після розвитку ФМ, питання *працездатності* повинно вирішуватися з урахуванням НР. Хворим можна дозволити виконання легкої праці, що не пов'язана з *нейропсихологічною напругою*.

Клінічний випадок.

Хворий 69 років, пенсіонер, звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на підвищену стомлюваність, головний біль, запаморочення, задишку, серцебиття при ході, оніміння і почуття «повзання мурашок» у нижніх кінцівках, більше в області гомілково-стопних суглобів, періодично виникаючого болю в литкових м'язах, нестійкий рідкий стул. Вважає себе хворим протягом 3-х років. З анамнезу життя з'ясовано, що з молодих років страждав виразковою хворобою шлунка, неодноразово лікувався в хірургічному відділенні, куди надходив в екстреному порядку зі шлунково-кишковою кровотечею (ШКК). Останнє загострення виразкової хвороби шлунка, що ускладнилось масивною ШКК, було 6 років тому. Тоді ж була зроблена субтотальна резекція шлунка. Після операції виконував всі рекомендації лікарів, зроблені при виписці. Перебував під диспансерним спостереженням дільничного лікаря. Почував себе задовільно протягом 3-х років. Працював водієм тролейбуса. Потім стали з'являтися скарги, зазначені вище, але особливого занепокоєння у хворого вони не викликали. Став порушувати рекомендації лікарів. Останній рік перед надходженням у відділення став відзначати втрату маси тіла (за останні 3 місяці схуд на 7 кг), болі та оніміння, почуття повзання мурашок в нижніх кінцівках, які стали турбувати постійно, особливо по ночах, що й змусило хворого звернутися по допомогу в поліклініку. Хворий був госпіталізований до терапевтичного відділення районної лікарні. Об'єктивно: хворий правильної статури, зниженого харчування, шкірні покриви бліді, периферичні лімфатичні вузли не збільшені, язик вологий, яскраво червоний, зі згладженими сосочками. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка виступає з під краю реберної дуги на 3 см, край закруглений, поверхня гладка, селезінка не збільшена. Над верхівкою серця прослуховується систолічний шум, ліва відносна границя серця - на 1см вліво від середньо-ключичної лінії. Над легеньми вислуховується легеневий звук.

Аналіз крові: ЕР – 1×10^{12} /л, Нв – 5,6 г/л, КП – 1,3. Ретикулоцити - 0,4 %; Тр – 142×10^9 /л, Л– $3,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: э - 1%, б - 0%, п -4%,

з - 64%. л - 26%, м - 6%; анізоцитоз, поїкілоцитоз, поліхромазія, макроцитоз, ШОЕ - 39 мм/год.

Скарги хворого, анамнез, дані об'єктивного огляду, лабораторних та інструментальних (ФГДС, рентгеноскопія шлунка і ДПК, рН-метрія) досліджень, консультації невролога - дали підставу виставити діагноз: **«Оперований шлунок за методом Більтрот II, хронічний гастрит культу шлунка з порушенням моторно-евакуаторної функції і кислотоутворюючої функції, В₁₂ – дефіцитна анемія, важкий перебіг, ускладнений фунікулярним мієлозом».**

Після проведеного курсу лікування хворий виписаний зі стаціонару з позитивною клінічною динамікою, поліпшенням загального самопочуття й показників периферичної крові.

Рекомендовано при виписці:

- спостереження сімейного лікаря;
- продовжити прийом вітаміну В₁₂ (по рекомендованій вище схемі) протягом 6-ти місяців;
- контроль загального аналізу крові через 2, 3 і 6 місяців;
- при погіршенні стану - госпіталізація.

1.2.3 Апластичні і гіпопластичні анемії

Апластичні і гіпопластичні анемії – стани пригнічення функції еритробластичного кровотворення, що супроводжуються порушенням проліферації самих родоначальних елементів еритропоеза. Захворювання часто супроводжується аналогічними, але менш вираженими ознаками в інших паростках кровотворення.

Етіологія. Виділяють дві основні групи гіпо- і апластичних анемії:

- вроджені анемії невідомої етіології (генуїнні);
- анемії відомої етіології (здебільшого придбані).

У розвитку захворювання відіграють роль як ендогенні, так і екзогенні фактори. Так звані ендогенні гіпо- і апластичні анемії можуть бути

обумовлені ендокринними порушеннями (гіпотиреоз, доброякісні пухлини вилочкової залози). Причини інших ендогенних анемії дотепер залишаються нерозкритими. Серед екзогенних факторів, що ведуть до аплазії КМ, відомі:

- фізичні променеві ураження (рентгенівські промені, ізотопи, атомна енергія);
- хімічні речовини (бензол, бензин, миш'як і ін.);
- лікарські засоби:
 - 1) сульфаніламід;
 - 2) барбітурати;
 - 3) метілурацил;
 - 4) солі золота;
 - 5) атофан;
 - 6) цитостатичні препарати (міелосан, допан, б-меркаптопурин, уретан);
 - 7) антибіотики (стрептоміцин, левоміцетин, хлорміцетин);
- метастази злоякісних новоутворень у КМ;
- деякі інфекції (сепсис, ангіна, деякі форми туберкульозу, сифіліс та ін.)

Патогенез апластичних і гіпопластичних анемії остаточно не з'ясований. Існує точка зору, відповідно до якої всі апластичні і гіпопластичні анемії варто віднести до імунних гемопатій, що характеризуються виробленням антитіл проти ЕР і тромбоцитів. Однак ці дані не дають повної підстави розглядати автоімунізацію організму проти власних кров'яних елементів як універсальний патогенез гіпоапластичних станів кровотворення. Крім того, більшість випадків гіпоапластичних анемії, характеризуються зниженою імунологічною реактивністю організму, а не підвищеною. Інші автори причиною виникнення гіпоапластичних анемії вважають різні порушення в метаболізмі родоначальних кровотворних елементів, що призводять до затримки їхньої проліферації.

При цьому захворюванні має місце не стільки **якісне**, скільки **кількісне** порушення кровотворення, що проявляється **в скороченні його плацдарму**.

На підставі клінічних і гематологічних даних деякі автори гіпоапластичні анемії поділяють на такі:

- *гостра апластична анемія;*
- *підгостра апластична анемія;*
- *підгостра гіпопластична анемія;*
- *хронічна гіпопластична анемія.*

Клінічна картина гострої апластичної анемії характеризується неухильно прогресуючою анемією, **кровоточивістю** та нерідко явищами **сепсису**. При огляді хворого звертає на себе увагу дуже різка блідість шкіряних покривів і слизових оболонок при гарній загальній вгодованості. На шкірі тулуба і кінцівок хворого з'являються крововиливи різної величини. Нерідкі крововиливи в сітківку ока, слизову губ і порожнину рота. Кровоточать ясна, слизові носа, ШКТ, у жінок часто виникають маткові кровотечі. Можливі крововиливи в перикард і м'язи серця. На місцях ін'єкцій утворюються гематоми.

Поряд із загальними симптомами, властивими всім анеміям (головні болі, запаморочення, загальна слабкість, підвищена стомлюваність, серцебиття, задишка, розширення границь серця, систолічний шум на верхівці серця, шум «вовчка» (на шийних венах) і вище описані прояви геморагічного діатезу, захворювання нерідко супроводжується **септицемією**. З'являються **некротичні явища** в порожнині рота, зіва, кишечника. Розміри печінки нормальні або злегка збільшені. **Селезінка ніколи не збільшується**. З боку інших органів закономірних змін немає.

Периферична кров характеризується:

- панцитопенією;
- анемія звичайно різко виражена, носить нормохромний характер;
- відзначається зниження ретикулоцитів (0,2-0,3);
- якісні зміни з боку ЕР не виражені;
- спочатку хвороби можуть зустрічатися **нормобласти**, які в наступному зникають;

- еритроцитопенію супроводжує нейтропенія;
- за рахунок гранулоцитопенії створюється відносний *лімфо-моноцитоз*;
- відзначається виражена тромбоцитопенія;
- поряд з кількісним порушенням пластичного апарату, спостерігаються морфологічні зміни кров'яних пластинок;
- різко прискорена ШОЕ (зазвичай);
- знижується показник гематокриту до 10 – 15 %;
- вміст заліза в сироватці крові нормальний або трохи збільшений;
- картина пунктату КМ залежить від стадії захворювання та від місця, де була зроблена пункція;
- спустошення КМ не скрізь розвивається одночасно, в останню чергу захоплює плоскі кістки, у тому числі грудино. Тому в початковій стадії захворювання в кістково-мозковому пунктаті може бути *не знижений, а підвищений вміст червоних кров'яних елементів*. У міру поширення і прогресування апластичного процесу в пунктаті утруднено виявляються поодинокі кістково-мозкові елементи, при повній відсутності мегакаріоцитів.

У зв'язку з тим, що картина стерильного пунктату не завжди відображає істинний патологічний процес, для уточнення діагнозу, необхідно робити *трепанобіопсію*. Гістологічне дослідження трепанату клубової кістки виявляє перевагу *жирової тканини*, що в окремих ділянках повністю заміщує КМ.

Підгостра апластична анемія відрізняється від гострої більше затяжним плином (тривалість життя хворого біля року; навпроти, при гострій – 2-5 місяців) і менш вираженим спустошенням КМ.

Гіпопластичні анемії звичайно починаються поступово, вони характеризуються підгострим або хронічним плином з періодами загострення і ремісій. Тривалість життя хворих при підгострій гіпопластичній анемії до 18 місяців і довше, при хронічній – до 10-15 років.

Прогноз при апластичних і гіпопластичних станах завжди серйозний і залежить від:

- *причин, що викликали захворювання;*
- *гостроти перебігу хвороби;*
- *фази розвитку процесу;*
- *наявності супутніх ускладнень.*

Гострі та підгострі форми закінчуються летально, при хронічному плинні тривалість життя залежить від ускладнень, що приєдналися.

Профілактика гіпоапластичних анемій полягає в дотриманні відповідних мір захисту від впливу шкідливих токсичних факторів. Необхідно строге дотримання правил дозування при призначенні хворим рентгено,- або хіміотерапії і контроль за станом крові.

Лікування. Патогенетична терапія можлива тільки у випадках **гіпопластичної анемії з відомою етіологією**, в іншому разі проводиться комплексна замісна і симптоматична терапія, що включає наступні лікувальні заходи.

1. Переливання крові і її фракцій:

- *еритроцитарної;*
- *лейкоцитарної;*
- *тромбоцитарної маси.*

Частота гемотрансфузій залежить від стану хворого. При **гострій і підгострій апластичній анемії** кров переливають щодня або через день, у періоди відносної ремісії – через 7-10 днів, а при хронічній гіпопластичній анемії строки між трансфузіями подовжуються на 1-2 місяця.

2. Кортикостероїдні гормони.

На початку лікування рекомендується застосовування більших доз преднізолону (60-100 мг на добу), надалі курс лікування можна продовжити по 30-40 мг на добу протягом 3-4 місяців.

3. Анаболічні гормони: нєрабол по 5-20 мг на добу, протягом 3-4 місяців.

4. Комплекс вітамінів групи «В» (В1, В2, В6, В12) і вітамін «С».

5. Трансплантація КМ в разовій дозі по 100 – 150 – 200 мл з наявністю ядровмістких клітин від 2 до 6 млрд. Вводиться КМ інтравенозно за допомогою спеціальної системи з капроновим фільтром.

6. Антибіотики.

7. Кровоспинні та інші симптоматичні засоби залежно від особливостей плин у захворювання.

8. Спленектомія – показана головним чином у випадку приєднання імунологічного компоненту і при скороченому житті ЕР. Операція проводиться після ретельної підготовки поза періодом загострення. Для профілактики кровотеч у день операції доцільне введення *великої* кількості тромбоцитарної маси.

Клінічний випадок. Хвора С. 29 років госпіталізована в клініку зі скаргами на виражену слабкість, запаморочення, виражену задишку при ходьбі та фізичному навантаженні, серцебиття, геморагічне висипання на шкірі тулуба. З анамнезу з'ясовано, що понад 5 місяців тому була прооперована із приводу гнійного сальпінгофариту. Довгостроково (протягом двох місяців) одержувала антибактеріальну терапію декількома антибіотиками внутрішньовенно і внутрішньом'язово (ванкоміцин, гентаміцин, цефтриаксон), а також внутрішньовенно - метрагіл. Вище перераховані скарги виникли через 3-4 тижні після закінчення курсу лікування. По медичну допомогу не зверталася. Лікувалася «народними» засобами, що рекомендувалися різними знайомими, друзями. Геморагічні висипання, різке погіршення стану, виражена слабкість, що не дозволяла хворій вставати з ліжка, виникли незадовго до госпіталізації, коли хвора викликала додому лікаря і машиною швидкої медичної допомоги була доставлена в терапевтичне відділення районної лікарні за місцем проживання. **Об'єктивно.** Стан хворої важкий. Шкіряні покриви і слизові оболонки бліді, геморагічні висипання на шкірі тулуба, внутрішній поверхні стегон різної величини. Живіт м'який. Печінка і селезінка не збільшені. Серце: частота серцевих скорочень і пульс - 114 на 1 хвилину, тони серця

приглушені, пульс слабкого наповнення. Над верхівкою серця та у точці Боткіна вислуховується систолічний шум. Над легенями аускультативно дихання ослаблене, поодинокі сухі хрипи. Частота дихальних рухів - 22 на хвилину.

Аналіз крові: ЕР – $2,1 \times 10^{12}/л$, НЬ - 49 г/л, КП – 1,0; Л – $1,9 \times 10^9/л$; лейкоцитарна формула: э-0%, п -2%. с -30%, л -58%. м - 11%; ретикулоцити - 0,2%, тромбоцити - $46 \times 10^9/л$; ШОЕ - 69 мм/годину

Хвора проконсультована гематологом і з діагнозом **гостра апластична анемія** переведена в гематологічне відділення для спеціалізованого обстеження і лікування.

1.3 АНЕМІЇ ВНАСЛІДОК КРОВОРУЙНУВАННЯ (ГЕМОЛІТИЧНІ)

Класифікація гемолітичних анемій (ГА)

Всі ГА діляться на 2 великі групи: 1) *спадкові*;
2) *набуті*

До першої групи відносяться ГА, що пов'язані з порушенням:

- 1) *мембрани еритроцита – еритроцитопатії;*
- 2) *активності ферментів – ензимопатії;*
- 3) *структури гемоглобіну – гемоглобінопатії.*

До другої -

- *ізоімунні та автоімунні ГА;*
- *пов'язані зі змінами структури мембрани, обумовленими соматичною мутацією (хвороба Маркіафави-Мікеля);*
- *пов'язані з механічним ушкодженням оболонки ЕР;*
- *пов'язані з хімічним ушкодженням ЕР;*
- *пов'язані з руйнуванням ЕР паразитами (малярія).*

1.3.1 Спадкові ГА

Містять у собі велику групу анемічних станів, при яких процеси кроворуйнування переважають над процесами кровотворення.

Спадкова мікросфероцитарна ГА Мінковського-Шоффара.

Етіологія. Захворювання носить сімейно-спадковий характер, передається за домінантним типом аутосомно.

Патогенез анемії зводиться до *довічного внутрішньоклітинного гемолізу ЕР* в органах ретикуло-ендотеліальної системи, головним чином, у селезінці. В основі гемолізу лежить дефект структури мембрани ЕР. Підвищена проникність оболонки клітини призводить до проникнення надлишку натрію і підвищеному накопиченню в ній води. Набряклі, круглі ЕР не можуть деформуватися при проходженні через міжсинусові простори селезінки, затримуються в них, а проходячи - втрачають частину оболонки і зменшуються в розмірах. Кілька оборотів через вузькі ділянки кровотоку приводять ЕР до загибелі. ЕР, які не попадають у міжсинусові простори, руйнуються макрофагами селезінки. Хоча захворювання має спадковий характер, у зв'язку із тривалим латентним плином виявляється, зазвичай, у більш пізні періоди життя. Нерідко хвороба проявляється під впливом якого-небудь інтеркурентного фактора (інфекція, переохолодження, травма та ін.).

Клінічні прояви. На початку єдиним симптомом є *жовтяничне фарбування* шкірних покривів і слизових оболонок, надалі розвивається *спленомегалія*, а ще пізніше, *анемія* з усіма клінічними проявами.

У зв'язку з анемією може з'явитися:

- *загальна слабкість;*
- *адинамія;*
- *запаморочення;*
- *серцебиття та ін.*

У важких випадках спостерігаються *гемолітичні кризи*, що проявляються:

- *різкою слабкістю;*
- *запамороченням;*
- *ознобом;*

- втратою апетиту;
- нудотою;
- болями в животі;
- посиленням жовтяниці;
- підвищенням температури тіла.

Жовтяничне фарбування шкірних покривів і слизових оболонок обумовлено збільшенням вмісту в сироватці крові **непрямого білірубіну**. Вміст його коливається від **3 до 4 мг%**, у період кризи підвищується **до дуже високих цифр**.

Спленомегалія розвивається у зв'язку з тим, що підвищений гемоліз ЕР у селезінці призводить до її **гіперплазії**. При пальпації селезінка щільна, болюча і завжди досягає величезних розмірів – **2,5 – 3,5 кг**.

Печінка збільшується, але в меншому ступені. Нерідко захворювання ускладнюється утворенням пігментних каменів у жовчному міхурі і жовчних протоках. У зв'язку з нападами печінкової кольки і вторинного застою жовчі в печінці можуть розвиватися явища **ангіохолециститу** і **паренхіматозного гепатиту**.

У деяких хворих захворювання ускладнюється **трофічними виразками гомілки**. Якщо хвороба розвивається з раннього віку, може бути **деформація скелета**. У хворих виявляються:

- баштовий, квадратний череп;
- високе верхнє піднебіння;
- змінене розташування зубів.

Ці явища носять вторинний характер і залежать від неправильного закріплення швів основи черепа і гіперплазією КМ у зв'язку з посиленням гемолізом.

Периферична кров. Картина крові при спадковій ГА характеризується патологічною **тріадою з боку ЕР**:

- мікросфероцитозом;
- ретикулоцитозом;

- зниженою осмотичною резистентністю.

Характерними ознаками мікросфероцитів є:

- куляста форма;
- зменшення поверхні і діаметра (середній діаметр нижче **6,4 мкм**);
- збільшення товщини – до **2,5 – 3,0 мкм** (у нормі 1,9 – 2,1 мкм);
- середній обсяг мікросфероцита частіше нормальний;
- вміст Hb в одному EP - нормальний;
- КП близький до одиниці;
- ретикулоцитоз може бути різним і залежить від виразності захворювання та періоду дослідження хворого. Іноді він підвищується до **50 – 60 %**;
- ретикулоцити при мікросфероцитозі більш сферичні, ніж у нормі;

осмотична резистентність EP стосовно гіпотонічних розчинів повареної солі знижується. Це значить, що **гемоліз** починається в концентрації, близькій до **фізіологічного розчину - 6,6 – 0,7** (замість **0,48** – мінімальний гемоліз) і рано закінчується – **0,40** (замість **0,32**). У пунктаті КМ спостерігається інтенсивна реакція за нормобластичним типом. Лейкоеритробластичне співвідношення змінене у бік червоного паростка й частіше дорівнює **1:1**.

Лікування

Єдиним ефективним методом лікування при вродженій ГА є **видалення селезінки**. Деякі автори вважають, що питання про операцію варто ставити відразу після встановлення діагнозу. Однак, доброякісний плин захворювання, і хоча рідкі, але **можливі** летальні результати - обмежують показання до хірургічного лікування. **Спленектомія** безумовно показана при:

- різкій анемізації,
- частих кризах,
- інфаркті селезінки і

- *нападах печінкової кольки.*

Терміново показана *спленектомія* при *гострому гемолітичному кризі*, викликаним внутрішньоклітинним гемолізом, і чим більше анемізований хворий, тим невідкладніша операція.

Ефект спленектомії проявляється швидко, після видалення селезінки збільшується кількість еритроцитів у циркулюючій крові. У наслідку настає:

- *повне клінічне одужання,*
- *зникає жовтяниця й анемія, хоча еритроцити довічно зберігають свої патологічні якості.*

Припинення підвищеного гемолізу в організмі після спленектомії, пояснюється видаленням органа, що відіграє головну роль у процесі розпаду ЕР.

Клінічний випадок. Хвора 37 років, педагог, госпіталізована до терапевтичного відділення зі скаргами на болі в правому підребер'ї, легку жовтяницю шкірних покривів, загальну слабкість.

З дитинства відзначалася невелика жовтяниця шкірних покривів при загальному задовільному стані. Вважає себе хворою протягом 3-х місяців, коли вперше з'явилися болі в правому підребер'ї, жовтяниця. З підозрою на вірусний гепатит була госпіталізована в інфекційну лікарню. Діагноз не підтвердився. При обстеженні були виявлені камені в жовчному міхурі. Переведена в хірургічне відділення, де була виконана операція холецистектомія. Виявлено збільшену селезінку. Після операції болі зменшилися, але жовтяниця залишалася, наростала анемія.

Об'єктивно: жовтяниця шкірних покривів і видимих слизових. Печінка виступає з під краю реберної дуги на 3 см, чутлива при пальпації, край закруглений, поверхня гладка. Селезінка по середньо-пахвовій лінії нижче краю реберної дуги на 18 см.

Аналіз крові: ЕР $-2,9 \times 10^{12}/л$, Нб - 80 г/л, КП – 09. Лейкоцити – $8 \times 10^9/л$, лейкоцитарна формула: э - 1 %; п – 4 %; с – 62 %; л – 30 %, м – 3 %,

ретикулоцити – 18 %, тромбоцити – 200×10^9 /л. Осмотична резистентність EP-0,6 – 0,4. Вміст непрямого білірубіну крові – 38 мкмоль/л; виявлений уробілін у сечі.

Проведена консультація гематолога. З підозрою на загострення гемолітичної мікросфероцитарної вродженої анемії хвора переведена до гематологічного відділення.

Гемоглобінози

Гемоглобінози – спадкові патологічні стани, обумовлені присутністю в EP одного або декількох аномальних Hb. У нормі існує два види Hb:

- Hb дорослих - **A**, що становить 96 - 99 % і
- Hb немовлят - **F**, що становить 1 - 2 %.

Крім того, натеper виділено більше двохсот різновидів патологічного Hb. Наявність патологічного Hb обумовлює різні форми гемоглобінозів, найпоширеніші з яких: *серповидно-клітинна анемія (СКА)*, викликана наявністю патологічного Hb “S” і *талассемія*, обумовлена порушенням синтезом Hb A, при високому вмісті фетального Hb. Зустрічаються гемоглобінопатії в Америці, Південно-Східній Азії, у республіках Середньої Азії.

Ускладнювати перебіг СКА, можуть НР через розвиток судинних тромбозів у вигляді ГПМК – транзиторних ішемічних атак (ТІА), тромботичних ішемічних мозкових інсультів (ІМІ) із розвитком геміпарезу та геморагічних мозкових інсультів (ГМІ). ГПМК здебільше зустрічається у дітей. Судинні тромбози провокуються інфекцією, переохолодженням, фізичним навантаженням та емоційним стресом. Вони є головною причиною летальності при цій патології. Об’єктивним підтвердженням тромбозів є виявлення судинної оклюзії при проведенні ангиографічного дослідження, а типу ГПМК – виявлення вогнищового ураження ГМ з характерними характеристиками при проведенні нейровізуалізації. *Талассемія* може проявитися розвитком дистальної симетричної сенсомоторної полінейропатії.

Прогноз – дуже несприятливий. Лікування в основному симптоматичне.

1.3.2 Придбані ГА

Переважаюча більшість придбаних ГА є *імунними*. Їх поділяють на *ізоімунні та автоімунні*.

До групи ізоімунних ГА відносяться *анемії немовлят і посттрансфузійні*. Антитіла в організм хворого при цих захворюваннях попадають з зовні.

При *автоімунних* ГА антитіла виробляються проти власного незміненого антигену. В основі патологічного процесу більшості форм автоімунних ГА лежить зрив імунологічної толерантності до власного антигену. Ділять цю групу анемій на *ідіопатичні і симптоматичні*.

Симптоматичні форми *автоімунних* ГА можуть бути викликані такими захворюваннями, як:

- *хронічний лімфолейкоз;*
- *плазмоцитома;*
- *системний червоний вовчак;*
- *неспецифічний виразковий коліт;*
- *хронічний агресивний гепатит;*
- *рак.*

У тих випадках, коли таких захворювань виявити не вдається, анемію відносять до *ідіопатичної*.

Гострі інфекції, травма, вагітність, пологи, звичайно провокують загострення хвороби.

Клінічна картина при ГА однакова. У деяких хворих має місце:

- *найгостріший початок хвороби на тлі повного благополуччя;*
- *раптово з'являється різка слабкість;*
- *біль в попереку;*
- *задишка;*

- *серцебиття;*
- *підвищується температура тіла;*
- *з'являється жовтяниця.*

Іноді захворювання має більш поступовий розвиток із провісниками хвороби:

- *артралгіями;*
- *болями в животі;*
- *субфебрильною температурою тіла.*

Збільшення печінки та селезінки спостерігається не у всіх хворих.

Картина периферичної крові при гострих гемолітичних кризах характеризується:

- *різким зниженням Hb;*
- *анемія носить нормохромний характер;*
- *вміст ретикулоцитів підвищений;*
- *кількість лейкоцитів залежить від захворювання, що лежить в основі автоімунної ГА.*

При ідіопатичній формі захворювання під час гемолітичної кризи спостерігаються:

- *лейкоцитоз;*
- *при хронічних формах - кількість лейкоцитів нормальна;*
- *кількість тромбоцитів зазвичай нормальна, але може захворювання розвинути із **тромбоцитопенією**;*
- *нерідко виявляються зміни в складі білкових фракцій, що веде до прискорення **ШОЕ**;*
- *осмотична резистентність EP у більшості випадків знижена;*
- *у пунктаті КМ - **різке подразнення червоного паростка**;*
- *вміст білірубіна підвищений за рахунок непрямої фракції.*

Діагноз автоімунної ГА підтверджується позитивною прямою **пробою Кумбса**. **Негативна проба Кумбса** може бути в період різкого загострення,

коли руйнуються всі ЕР, на яких фіксовані антитіла та при хронічному перебігу захворювання, внаслідок недостатньої кількості антитіл.

Лікування. Для купірування гемолітичної кризи призначають **кортикостероїдні гормони**. Доза препарату залежить від гостроти розвитку процесу: **від 50 до 100 мг і більше** преднізолону на добу. Зниження дози преднізолону проводиться дуже повільно під контролем картини крові. Якщо при скасуванні гормонів настає рецидив захворювання, повторно призначають стероїди в більш високих дозах.

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГГ) (хвороба Маркіафави-Микелі)

Етіологія. ПНГГ відноситься до придбаних ГА із внутрішньосудинним гемолізом.

Патогенез до кінця не розкритий. Причиною руйнування ЕР є **дефект їхньої мембрани**. Є докази про наявність патологічного клону клітин, тобто **про соматичну мутацію**. Більш стійкі клітини у здорової людини – **ретикулоцити** – найбільш **тендітні** при даному захворюванні й **не доживають до дозрівання**. Старі, дозрілі ЕР становлять здорову популяцію. **Лейкоцити і тромбоцити** мають такий же дефект мембрани, що дає підставу припустити, що пароксизмальна нічна **гемоглобінурія** є варіантом **доброякісної пухлини системи крові**.

Клінічна картина. Хвороба розвивається повільно, з'являються:

- *загальна слабкість;*
- *нездужання;*
- *задшка;*
- *серцебиття;*
- *іноді турбує біль в животі;*
- *з'являється легка жовтяниця шкірних покривів і слизових оболонок.*

Першим симптомом захворювання може бути **гемоглобінурія**.

Характерною ознакою хвороби є напади болю у животі різної локалізації, обумовлені, ймовірно, капілярним тромбозом мезентеріальних судин. Нерідко до болю приєднується нудота, блювота. Можливі тромбози верхніх і нижніх кінцівок, судин нирок. Підвищене тромбоутворення зв'язане зі стимуляцією згортання крові факторами, що звільнюються з ЕР під час їхнього розпаду. У деяких хворих відзначається збільшення печінки й селезінки.

Периферична кров характеризується:

- *КП близький до одиниці;*
- *різким зниженням Нв й ЕР;*
- *вміст ретикулоцитів підвищений;*
- *кількість лейкоцитів і тромбоцитів – знижена;*
- *у пунктаті КМ - подразнення червоного паростка;*
- *постійною ознакою внутрішньосудинного гемолізу є підвищення вільного Нв плазми (1 -4 мг %).*

Від вмісту вільного Нв плазми залежить рівень Нв та *гемосидерину* в сечі.

З метою ранньої діагностики захворювання застосовуються:

- 1) *кислотний тест Хема (діагностична проба, що полягає в тім, що ЕР хворого ПНГГ у свіжій підкисленій людській сироватці піддаються гемолізу);*
- 2) *сахарозна проба (діагностична проба, заснована на підвищеній чутливості ЕР хворого ПНГГ до комплекменту в присутності сахарози).*

Лікування.

- *Переливання еритроцитарної маси, витриманої не менш тижня, або відмитих ЕР.*
- *Анаболічні гормони – **нерабол** у дозі 15-20 мг на добу.*
- *Антикоагулянти (при болях у животі) – **гепарини**.*
- *При схильності до тромбофлебітів – антикоагулянти непрямої дії: (**фраксіпарин**).*

Тромбоцитопенія – зменшення загальної кількості тромбоцитів менше від $140 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопенія може розвинути внаслідок цілого ряду причин:

1. Пригнічення утворення тромбоцитів
2. Надмірна активація тромбоцитів
3. Надмірне руйнування тромбоцитів (**тромбоцитопенічні пурпури, ТЦПП**).

ТЦПП діляться на **спадкові та придбані**. Серед придбаних форм розрізняють імунні та неімунні. Частіше зустрічаються **автоімунні тромбоцитопенії**, які можуть бути **симптоматичними** при різних захворюваннях (системний червоний вовчак, агресивний гепатит, хронічний лімфолейкоз і ін.) і **ідіопатичними**, коли причину аутоагресії виявити не вдається.

ТЦПП нерідко **сімейного або вродженого характеру**, що характеризується тривалим, хронічним, рецидивуючим, доброякісним перебігом, при відсутності якого-небудь етіологічного фактора називається **хворобою Верльгофа**.

В основі захворювання лежить порушення **тромбоцитоутворення** гігантськими клітинами. Існує думка, що в походженні хвороби **Верльгофа** відіграє роль дефіцит **тромбоцитопоетичного фактору**, необхідного для **диференціації мегакаріоцитів і утворення кров'яних пластинок**.

При придбаних **автоімунних ТЦПП** на тромбоцитах визначаються **антитромбоцитарні антитіла**.

Клінічна картина

Основним клінічним проявом всіх **ТЦПП** є крововиливи в шкіряні покриви і кровотечі зі слизових оболонок, які розвиваються ніби спонтанно, або під впливом дрібних травм. Геморагії на шкірі мають всілякий характер - від дрібних петехіальних висипань до великих крововиливів у вигляді плям різної величини і форми, що мають різне зафарбовування: **багряно-червоне, синє, зелене, жовте**. Вони частіше з'являються на нижніх кінцівках, але

можуть також охоплювати верхні кінцівки, груди, живіт, спину; рідше обличчя, долоні, підошви. Великі екхимози виникають на місцях ін'єкцій. Найбільш частими кровотечами зі слизових оболонок є носові, а у жінок і дівчат нерідко домінують маткові кровотечі. Нерідко спостерігаються кровотечі із внутрішніх органів: ШКТ, легеневі, ниркові або крововиливи в плевральну і черевну порожнину, сітківку ока, ГМ. Характерні позитивні симптоми щипка, джгута.

Збільшення селезінки і печінки *не характерно* для хвороби *Верльгофа*, однак при симптоматичних формах автоімунної тромбоцитопенії селезінка часто буває збільшеною.

Периферична кров

Патогномонічним симптомом хвороби *Верльгофа* є *тромбоцитопенія*. Особливо виражена тромбоцитопенія в періоди кровотеч, коли в препараті кількість пластинок зменшується до *одиночних і навіть нуля*. У періоди ремісії, кількість пластинок підвищується, але звичайно не досягає норми. Морфологічно пластинки характеризуються:

- великими розмірами,
- атиповою формою (грушоподібні, хвостаті, зірчасті),
- іноді базофілією цитоплазми і убогістю специфічної зернистості.

У мазках тромбоцити лежать не групами, як звичайно, а поодиноці, вдалині одне від одного. Різко порушена *ретракція кров'яного згустку*. На висоті кровотечі згусток повністю втрачає здатність до ретракції і залишається пухким, сироватка не відділяється. У деяких випадках має місце тільки вповільнення ретракції.

Характерним для ТЦПП є *збільшення тривалості кровотечі* (до 20 хвилин і більше). Час згортання крові або не змінений, або може бути уповільненим у періоди загострення.

При значній однократній крововтраті розвивається *гостра постгеморагічна анемія*, а при тривалих і повторних кровотечах - *хронічна*

ЗДА. У періоди кровотеч спостерігається **нейтрофільний лейкоцитоз до $10\text{-}12 \times 10^{12}/\text{л}$** , іноді зі зрушенням вліво у лейкоцитарній формулі.

У пунктаті КМ в розпал кровотеч і після них відзначається **гіперплазія гігантоклітинного апарату** (200-300 мегакаріоцитів). Її варто розглядати як специфічний патоморфологічний субстрат хвороби, пов'язаний з уповільненим визріванням і зниженим розпадом гігантських клітин КМ.

Лікування варто починати із призначення **стероїдних гормонів**. Преднізолон – у початковій дозі 1 мг/кг на добу. При недостатньому ефекті дозу збільшують в 2-4 рази (на 5-7 днів). Тривалість лікування **1-4 місяця**. Про результати терапії свідчать відсутність геморагій протягом перших днів. Відсутність ефекту (нормалізації рівня тромбоцитів у крові протягом **6-8** тижнів лікування преднізолоном) **або його короткочасність** (швидкий рецидив тромбоцитопенії після скасування стероїдів) - **є показанням до спленектомії**.

Абсолютним показанням до **спленектомії** служить **важкий тромбоцитопенічний геморагічний синдром**, що не піддається консервативній терапії, поява множинних геморагій на обличчі, язиці, геморагії в мозок, а також **тромбоцитопенія середньої тяжкості**, але така, що часто рецидивує і потребує постійного призначення глюкокортикоїдів (ГК).

НР при **ТЦПП** це – внутрішньочерепні крововиливи, загрозливі для життя пацієнта. Спонтанні крововиливи виникають при рівні тромбоцитів **менше $20 \cdot 10^9/\text{л}$** . При неускладненій ідіопатичній **ТЦПП** ризик крововиливу нижчий, ніж при вторинній тромбоцитопенії внаслідок ДВЗ, лейкозу або інших причин. Як правило, крововилив при неускладненій **ідіопатичній ТЦПП** (хворобі Верльгофа) розвивається в перші 2 тижні захворювання. Передвісником крововиливу може бути головний біль. У лікуванні використовують вітамін С, епсілон-амінокапронову кислоту.

Хворі на *ТЦПП* підлягають диспансерному спостереженню сімейним лікарем, гематологом. Кратність відвідувань лікаря визначається важкістю захворювання і програмою лікування на даний момент.

РОЗДІЛ 2 ГЕМОБЛАСТОЗИ (ЛЕЙКОЗИ)

2.1 Визначення

Лейкози (гемобластози) - це група пухлин, що виникає із кровотворної тканини та характеризується:

- гіперплазією клітинних елементів в органах кровотворення і нерідко, у периферичній крові, з різкою перевагою процесів проліферації над процесами диференціації;
- метаплазією - появою вогнищ патологічного кровотворення в органах і тканинах;
- анаплазією - зміною морфологічної структури клітини.

2.2 Етіологія

Етіологія лейкозів дотепер невідома. Однак існує кілька теорій походження лейкозів.

1) *Вірусна теорія.*

Етіологічна роль вірусу у виникненні лейкозу була доведена у багатьох тварин і птахів. Так, лейкозний вірус виділений у курей, мишей, пацюків, кроликів, кішок, собак, великої рогатої худоби та мавп.

Описано безкліткового лейкозного агента з лейкозної тканини людини, що володіє основними властивостями вірусу.

Однак, специфічних тестів на присутність лейкозного вірусу у людини поки немає, а відтворення лейкозу у тварин вірусним матеріалом від лейкозу людини, може бути обумовлено активацією латентних вірусів тварин.

Деякі прихильники вірусної теорії лейкозу людини вважають, що вірус передує в організмі, він малігнізує клітину, «заряджає» її злоякісною проліферацією, а сам гине.

За даними інших авторів для створення пухлинної клітки, взаємодія якої з геном відбувається на молекулярному рівні, вірус є тільки носієм цієї генетичної інформації і його роль зводиться до того, щоб доставити її в клітку.

2) Роль хімічних мутантів.

Є переконливі дані про лейкозогенну активність різних хімічних сполук:

- *ароматичних вуглеводів;*
- *смол;*
- *синтетичних гормонів;*
- *анілінових барвників;*
- *полівінільних з'єднань;*
- *бензолу і його похідних.*

Можуть бути мутагенними та індукувати розвиток деяких форм гострого лейкозу **цитостатичні препарати, а саме:**

- метотрексат,
- лейкеран,
- мелфалан,
- азатіаприн,
- циклофосфан.

Може виникнути гострий лейкоз (ГЛ) від тривалого застосування

- левоміцетину,
- бутадіону.

Залишається нез'ясованим, чи викликають ці з'єднання лейкоз безпосередньо, чи шляхом активації **латентних лейкогенних вірусів.**

3) Роль іонізуючої радіації.

Певну роль у збільшенні частоти ГЛ і хронічного мієлолейкозу (ХМЛ) відіграє *іонізуюча радіація*. Так, відзначена підвищена захворюваність цими формами лейкозів лікарів рентгенологів і радіологів, а також осіб, що опромінювалися із приводу різних захворювань. Установлено значне збільшення хворих лейкозами серед людей, що пережили вибухи атомних бомб.

4) Роль спадкових аномалій.

На роль спадкових факторів у виникненні лейкозу вказує висока частота *хромосомних аберацій* при цьому захворюванні.

При ГЛ в хромосомному апараті є виразні зміни числа (*анеуплоїдія*) і *структури хромосом*. Відзначено, що ці зміни в клітині мають місце протягом усього захворювання, вони можуть зменшуватися або зникати під час ремісії, але знову з'являються в період загострення. На певний зв'язок між хромосомними порушеннями та розвитком лейкозу вказує висока захворюваність лейкозом осіб із хворобою Дауна (порушення в 21-й хромосомі) і іншими спадковими захворюваннями.

Найбільш виражені та постійні зміни хромосомного апарату спостерігаються при ХМЛ. У переважної більшості хворих при даному захворюванні у клітинах крові та КМ визначається наявність хромосомної аномалії: в одній із хромосом 22 пари є скорочення довгого плеча. Називається ця хромосома *Філадельфійською або РН¹-хромосомою*.

Механізм виникнення РН¹-хромосоми невідомий. Однак, постійність і специфічність цієї аномалії при ХМЛ підтверджують її причинне відношення до хвороби. Часте виявлення РН¹-хромосоми при ХМЛ і рідка поява цієї ознаки при інших захворюваннях, дозволяє вважати цей хромосомний маркер *патогномонічним* для ХМЛ.

Спадковий генез окремих випадків хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ), його етнічні особливості також відомі. Є припущення, що в 14-й парі хромосом перебувають гени, що впливають на проліферацію клітин *лімфоїдної системи* або контролюють її.

За даними інших авторів, лейкози із клітини-попередниці лімфопоезу розвиваються при спадкових хворобах, які пов'язані з дефектами імунітету.

2.3 Патогенез

Лейкози виникають у результаті соматичної мутації однієї із кровотворних клітин, потомство якої (клан) у наступному метастазує по всій кровотворній системі та часто за її межами.

Дотепер вірогідно невідомі причини, що реалізують етіологічні фактори у розвитку безмежної пухлинної прогресії лейкозу.

Неконтрольоване розмноження клітин крові, призводить до спонтанного збільшення клітинної маси – *гіперплазії пухлинної тканини*. Швидке метастазування пухлини пояснюється тим, що її джерелом є найближчі нащадки *стовбурової клітини*, здатні утворювати всюди свої колонії.

Ці положення обумовлюють розвиток основного клінічного синдрому при даному захворюванні – *гіперпластичного*:

- збільшення лімфатичних вузлів,
- печінки,
- селезінки,
- шкірні інфільтрати,
- інфільтрація мозкових оболонок і т.д.

Найважливішою особливістю прогресії лейкозного процесу є *пригнічення нормальних паростків кровотворення*, іноді одночасно декількох, іноді вибірково окремих, але в першу чергу того, з якого розвився лейкоз. Гноблення червоного і тромбоцитарного паростків призводить до розвитку *анемічного і геморагічного синдромів*, а гноблення гранулоцитарного паростка виражається в появі *важкого виразково-некротичного процесу*, що супроводжується вираженою *інтоксикацією*.

Невід'ємною властивістю прогресії лейкозів є зміна диференційованих клітин, що складають пухлину, *бластними і настання бластного кризу*. Всі лейкози, таким чином, проходять у своєму розвитку дві стадії:

1) моноклонну (доброякісну) і

2) поліклонну (злаякісну).

Припускають, що в основі пухлинної прогресії лежить нестабільність генетичного апарату пухлинних клітин, діяльність якого піддається змінам під впливом порушеного складу хромосом, і під впливом переходу частини генів пухлинної клітини з неактивного стану в активний.

Зміна генетичних структур пухлинної клітини в кінцевому підсумку приводить до її злаякісності і пухлина здобуває **поліклоновий характер**. У цьому випадку організм починає **«працювати»** проти себе. З безлічі клонів патологічних клітин, що становлять пухлину, переважно розмножуються найбільш автономні клони, не підвладні регулюючим системам організму.

Патогенез гноблення нормального кровотворення також вивчений не до кінця. Одні дослідники припускають, що причиною гноблення нормального кровотворення є механічне **витиснення нормальних клітин лейкозними**, інші – шукають причину в конкуренції за харчування **нормальної і патологічної груп клітин**.

Можна припустити, що лейкозні клітини здобувають здатність **гальмувати диференціацію стовбурових клітин**, тобто придушувати нормальне кровотворення.

Особливості патогенезу ХЛЛ обумовлені тим, що вражається **лімфатична тканина**, яка виконує в організмі **імунні функції**. Виявилось, що лімфоцити гетерогенні і їх різні субпопуляції відрізняються як функціонально, так і по антигенному складу та особливостями структури. Головними класами імунокомпетентних клітин є **В-лімфоцити** та їхні похідні - **плазматичні клітини**, що відповідають за **продукцію антитіл**, і **Т-лімфоцити**, що **забезпечують реакції клітинного імунітету**.

При ХЛЛ 80-98 % лімфоцитів відносяться до клітин, що несуть на своїй поверхні **імуноглобуліни**, тобто до **В-лімфоцитів**. Типування поверхневих імуноглобулінів показало, що при ХЛЛ на всіх лімфоцитах виявляються імуноглобуліни однакової будови. Це означає, що складові

субстрату пухлини *В-лімфоцитів* являють собою клон, і підтверджує *клонове походження цієї форми лейкозу також.*

Парапротеїнемічні гемобластози, зокрема *мієломна хвороба*, також являють собою пухлини системи *В-лімфоцитів*, здатні секретувати *моноклоновий імуноглобулін*. Доведено сувору відповідність кількості вироблених патологічних імуноглобулінів масі пухлини, що є незаперечним аргументом на користь походження *парапротеїнемічних гемобластозів(з однієї клітини.*

2.4 Класифікація лейкозів

Всі лейкози поділяють на 2 великі групи:

1) гострі лейкози (ГЛ);

2) хронічні лейкози(ХЛ).

Субстрат пухлини при ГЛ становлять молоді, бластні клітини. Назви різних форм лейкозів засновані на нормальних попередниках пухлинних клітин:

- *мієлобласти - гострий мієлобластний лейкоз,*
- *лімфобласти - гострий лімфобластний лейкоз,*
- *еритробласти - гострий еритробластний лейкоз,*
- *монобласти - гострий монобластний лейкоз,*
- *мегакаріобласти - мегакаріобластний лейкоз,*
- *плазмобласти - гострий плазмобластний лейкоз,*
- *гострий лейкоз із морфологічно недиференційованих бластів одержав назву недиференційованого.*

Основним об'єктивним критерієм класифікації ГЛ є цитохімічна характеристика цитологічних варіантів.

Із цитохімічних реакцій використовуються ті, які характеризують варіанти ГЛ наявністю або відсутністю хімічних речовин і ферментів на: *полісахариди, ліпіди, специфічну естеразу та пероксидазу.*

Для гострого *мієлобластного лейкозу* характерна присутність у бластних клітинах *ліпідів, полісахаридів, пероксидази та хлорацетат-естерази*.

При гострому *лімфобластному лейкозі* в бластах містяться тільки *полісахариди, які виявляються за допомогою PAS-реакції*;

При *монобластному лейкозі* – позитивна реакція на неспецифічну *естеразу*.

Цитохімічні дослідження клітин при гострому *еритромієлозі* виявляють позитивну *PAS-реакцію на глікоген*.

Бластні клітини при *недиференційованій формі* ГЛ позбавлені специфічних властивостей, і цитохімічні реакції на ліпіди, полісахариди, пероксидазу, хлорацетат-естеразу *негативні*.

До групи ХЛ входять пухлини системи крові, основний субстрат яких становлять *лімфоїдні елементи* при *лімфолейкозі і клітини мієлоїдного ряду* при *мієлолейкозі*. Позначаються хронічні лейкози за назвою тих клітин з яких вони складаються:

- *хронічний мієлолейкоз*
- *хронічний еритромієлоз*
- *хронічний лімфолейкоз*
- *хронічний моноцитарний лейкоз*
- *еритремія (поліцитемія)*
- *мієломна хвороба*

За кількісним складом клітинних елементів в 1мм^3 крові лейкози діляться на наступні форми:

- *алейкемічна* – кількість лейкоцитів нормальна або знижена (як обов'язковий компонент цієї форми – *відсутність бластних клітин у периферичній крові*);
- *сублейкемічна* – кількість лейкоцитів становить *від 8 до 100 тисяч*;
- *лейкемічна* – кількість лейкоцитів становить *понад 100 тисяч*.

За перебігом хронічні лейкози ділять на 3 стадії:

- початкову,
- розгорнутих клінічних проявів і
- термінальну.

2.4.1 Гострий лейкоз (ГЛ)

Гострий лейкоз – це злоякісна пухлина кровотворної системи, патоморфологічним субстратом якої є **молоді бластні клітини**, які відповідають початковим елементам одного з паростків кровотворення.

Клінічна картина

Основою клінічної симптоматики ГЛ служать процеси **гіперплазії та метаплазії пухлинної** тканини:

1) з одного боку процеси **гіперплазії та метаплазії пухлинної** тканини:

- бластна трансформація КМ,
- збільшення лімфатичних вузлів,
- поява пухлиноподібних інфільтратів в органах і тканинах і т.д.

2) і ознаки пригнічення нормального кровотворення: з іншого боку:

- анемія,
- гранулоцитопенія,
- тромбоцитопенія.

Прийнято вважати, що ГЛ виникає якби раптово, серед повного здоров'я. Насправді ж, в більшості хворих він розвивається непомітно, підгостро і, умовно, у розвитку захворювання можна виділити три стадії:

- початкову,
- розгорнутих клінічних проявів і
- кінцеву.

У деяких випадках захворювання в перші тижні ГЛ протікає **безсимптомно**, хворі продовжують виконувати звичайну роботу. Іноді за кілька місяців до бурхливого прояву захворювання, спостерігаються його **провісники**:

- загальне нездужання,
- невелика слабкість,
- стомлюваність,
- субфебрильна температура тіла,
- болі в горлі,
- незначне збільшення лімфатичних вузлів,
- кровоточивість ясен,
- болі в кістках.

У крові за кілька місяців до «початку» хвороби вдається констатувати або стійку *лейкопенію*, або *невеликий лейкоцитоз*. У деяких хворих крім вираженої інтоксикації та лихоманки, розвивається важкий **напад болю у животі**, що супроводжується і диспепсичними розладами.

Іноді захворювання починається **профузною шлунково-кишковою кровотечею**.

Симптоми розгорнутої фази ГЛ, який не лікували, досить різноманітні та охоплюють майже всі найважливіші системи організму. Однак, основна клінічна картина окреслена яскраво і складається із чотирьох основних синдромів.

1. Інтоксикаційного, що проявляється:

- головним болем,
- стомлюваністю,
- адинамією,
- порушенням сну,
- зниженням апетиту,
- підвищенням температури,
- нерідко психоневрологічними проявами - загальмованістю або підвищеною збудливістю.

2. Гіперпластичного синдрому

- зі збільшенням лімфовузлів,

- печінки,
- селезінки,
- лейкемічної інфільтрації у зіві,
- шкірі,
- нирках,
- легенях,
- серці,
- мозкових оболонках з розвитком *нейролейкемії*.

3. Геморагічного, що зустрічається у половини хворих.

4. Анемічного

Периферична кров.

Характерною рисою ГЛ є поява в периферичній крові *молодих, бластних клітин*. Кількість лейкоцитів частіше *знижена*, але може бути *нормальною або підвищеною*.

Клітинний склад крові представлений, в основному, *бластними клітинами*. Зрілі гранулоцити зустрічаються у вигляді поодиноких паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів. Між бластними та зрілими клітинами мієлоїдного ряду майже немає проміжних форм. Такий стан називається *лейкемічним провалом або лейкемічним зянням*.

Посилена проліферація родоначальних елементів крові призводить до пригнічення нормального кровотворення, у результаті чого розвивається *анемія та тромбоцитопенія*. Анемія, звичайно, носить *нормохромний характер*, рідше – *гіперхромний*. *ШОЕ* може бути трохи або значно *прискорена*, але може бути й нормальною. Слід зазначити, що картина крові істотно змінюється під впливом цитостатичної терапії.

Мієлограма складається з *молодих бластних клітин* зі значним зменшенням клітинних елементів:

- *гранулоцитарного,*
- *еритроцитарного і*
- *тромбоцитарного паростків.*

У трепанаті кістки відзначається дифузна або велика клітинна інфільтрація бластними елементами з порушенням нормальних співвідношень кістково-мозкового кровотворення і збільшенням маси враженого КМ.

Для **гемобластозів** характерним є те, що у хворих на ці захворювання одночасно або послідовно може бути обмежене пухлинне зростання та дифузна пухлинна інфільтрація. Гемобластози часто ускладнюються таким НР, як **нейролейкоз (нейролейкемія)**. Це лейкемічне ураження (інфільтрація) НС. Нейролейкоз рідко буває на початку захворювання. Проте, якщо не проводити профілактику, у чверті випадків нейролейкоз проявляється і при загостреннях, і при покращенні стану хворих.

Для нейролейкозу характерні декілька синдромів (у хворого може бути один або поєднання декількох):

1) синдром лейкозного менінгіту. Лейкозний менінгіт – найбільш частий прояв нейролейкемії. Він проявляється:

- оболонковими симптомами з явищами лікворної гіпертензії,
- головним болем,
- загальмованістю,
- сонливістю,
- ригідністю потиличних м'язів,
- симптомом Керніга;

2). синдром локального ураження ГМ – псевдотумор, для якого характерні:

- внутрішньочерепна гіпертензія,
- застійні явища на очному дні,
- вогнищеві симптоми,
- епілептичні напади,
- порушення функції тазових органів;

3) синдром ураження черепних нервів (ЧН): парез або параліч лицевого, відвідного, зорового нервів з

- асиметрією обличчя,
- лагофтальмом,
- зниженням гостроти зору,
- диплопією,
- випадінням полів зору.

5) синдром ураження корінців і периферичних нервів: полірадикуло-нейропатії (біль у кінцівках, обмеження рухів, порушення чутливості).

Нейролейкоз клінічно проявляється тільки у половини хворих. Саме тому обов'язковою діагностичною процедурою для раннього виявлення, профілактики та оцінки ефективності лікування нейролейкозу є **люмбальна пункция**. При цьому зміни за даними магнітно-резонансної (МРТ) або комп'ютерної (КТ) ГМ **можуть не виявлятися**. Оскільки скрите ураження НС не можна виключити у більшості хворих з ГЛ, **профілактика нейролейкозу** входить до усіх стандартних схем лікування цих пацієнтів.

Ураження ЦНС при лейкозах виникає внаслідок не тільки інфільтрації лейкоцитними клітинами, а ще й завдяки інфекції, інтоксикації, ускладнень хіміотерапії, електролітних порушень, порушень мозкового кровотоку при лімфостазі. НР при лейкозах вказують завжди на поганий прогноз захворювання. Ураження НС зустрічається при усіх видах лейкозів. Частіше – при лімфобластних. Лейкоз, за дукою R. Walker, може уразити НС в будь-якому місці та при будь-якому перебігу захворювання.

Ураження ЦНС при лейкозах зазвичай носить метастатичний характер. Лейкозний менінгіт – найбільш частий прояв нейролейкемії. Він проявляється головним болем, нудотою, блювотою, іноді ці симптоми поєднуються з ригідністю потиличних м'язів, епілептичними нападами, порушенням свідомості. Клінічні прояви лейкозного менінгіту спостерігаються тільки у половини хворих. Тому необхідно, перед усім, проведення дослідження ліквору, нейровізуалізації – КТ та МРТ. В лікворі виявляється цитоз із переважанням бластів. Виявлення 1-ї атипової клітини в 1 мкл ліквору гарантує знаходження на даний час в ЦНС уже 10⁵ бластних

клітин. Критерій діагностики нейролейкозу – виявлення бластів при цитозі >5 в 1 мкл.

Слід пам'ятати, що нейролейкоз може бути клінічно безсимптомним без змін в лікворі, хоча пізніше виникає гостра вогнищева неврологічна патологія. В таких випадках необхідно проведення **КТ чи МРТ ГМ** для виявлення вторинного вогнищевого ураження. Значні труднощі можуть виникати, якщо неврологічна симптоматика розвивається у хворого на лейкоз у стадії кістковомозкової ремісії, особливо у випадках, що випереджають клініку лейкозу. При цьому нейровізуалізаційні зміни відсутні. Діагностичне значення тут набуває цитологічне дослідження ліквору за допомогою моноклональних антитіл для виявлення бластних клітин.

Фокальні лейкемічні депозити можуть бути локалізовані в будь-якому відділі ЦНС та проявлятися ураженням ЧН.

У хворих з дуже високим рівнем лейкоцитів ($>100 \cdot 10^9/\text{л}$) може розвинути синдром лейкостазу в результаті агрегації бластів в капілярах. Клінічно синдром проявляється важкими кардіореспіраторними розладами з розвитком гострої дихальної недостатності, набряком легень, пневмонією чи порушеннями зі сторони ЦНС (різкий головний біль, ГПМК).

В 20 % випадків у хворих на лейкоз виявляються внутрішньочерепні геморагії різної локалізації або ІМІ, котрі пов'язані із лейкостазами, тромбоцитопеніями, коагулопатією, гіпергомоцистеїнемією.

За рахунок надлишкової продукції цитокінів та активаторів плазміногену формуються паранеопластичні дегенерації мозочка.

Лейкози супроводжуються такими ускладненнями, як бактеріальні, вірусні та грибові менінгіти та менінгоенцефаліти, що обумовлені мієлотоксичним агранулоцитозом.

Ураження периферичної НС при лейкозі можуть бути обумовлені самим захворюванням або ускладненнями його терапії. Полінейропатії спостерігаються у половини хворих на лейкоз. І тільки 5-10 % з них мають неврологічну симптоматику у вигляді розладів всіх видів чутливості в

дистальних відділах кінцівок, оніміння та парестезій, нейропатичного болю, м'язової слабкості. На вірогідність розвитку ураження периферичної НС у пацієнтів з лейкозами впливають вік (зміни фармакокінетики хіміопрепаратів), супутні захворювання (перед усім, цукровий діабет), хронічні інтоксикації (алкоголь, наркотичні сполуки). Інфільтрація бластними клітинами при лейкозах корінців СМ клінічно проявляється радікулопатіями, периферичних нервів – сенсомоторною аксональною полінейропатією з руховими та чутливими розладами або краніальною нейропатією (ураження лицевого, відвідного, трійчастого нервів). При хронічному лімфолейкозі спостерігаються випадки сенсомоторної полінейропатії, пов'язаної з ІgМ-антигангліозидними антитілами; хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, множинної мононейропатії.

2.4.2 Лікування ГЛ

Етіопатогенетичної терапії лейкозів дотепер немає. Вона носить симптоматичний характер.

Комплексна терапія ГЛ включає:

- *призначення цитостатичних препаратів,*
- *кортикостероїдних гормонів,*
- *гемотерапевтичних і гемостатичних засобів,*
- *антибіотиків.*

Основним принципом лікування ГЛ є ***максимально повне знищення, викорінювання лейкозних клітин.*** Для цього необхідно:

- 1) інтенсифікація лікування на всіх етапах процесу,***
- 2) комбіноване використання протилейкозних препаратів при ударному циклічному їхньому застосуванні,***
- 3) активна реабілітаційна терапія на тлі індукованої мієлодепресії,***
- 4) протирецидивне (реіндукційне) курсове лікування в період ремісії на тлі постійної підтримуючої терапії антиметаболіками.***

Лікування варто починати в умовах ***гематологічного стаціонару відразу ж після встановлення діагнозу.***

У комплекс лікування ГЛ поряд зі специфічними препаратами входять:

1) *гемотерапевтичні заходи (гемотрансфузії крові і її компонентів 1-2 рази на тиждень залежно від стану хворого);*

2) *антибіотики широкого спектру дії;*

3) *кровостинні засоби;*

Хворі перебувають під проспективним спостереженням *гематолога і сімейного лікаря.*

2.4.3 Хронічний мієлолейкоз

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) – пухлина, що виникає в результаті соматичної мутації однієї із клітин *мієлопоєза*. Клітинний субстрат пухлини становлять переважно дозріваючі і зрілі елементи гранулоцитопоеза, в основному *нейтрофіли*.

Клінічна картина

Захворювання в більшості випадків майже *безсимптомне*. Деякі хворі відзначають:

- загальну слабкість,
- стомлюваність,
- підвищену пітливість.

Часто захворювання виявляється випадково, коли немає клінічних проявів, а є не різко виражені зміни в гематологічних показниках (*помірний лейкоцитоз, невеликий відсоток незрілих гранулоцитів у крові*).

Період виражених клінічних проявів характеризується прогресуючим розвитком загальнотоксичних проявів і симптомів, пов'язаних з незвичайним підвищенням процесів новоутворення лейкоцитів. У хворих зростає:

- *адинамія,*
- *загальна слабкість,*
- *пітливість,*
- *з'являється задишка,*
- *серцебиття,*

- *біль в кістках,*
- *субфебрильна температура,*
- *почуття ваги або болю в лівому підребер'ї, у зв'язку зі збільшенням селезінки.*

З перебігом хвороби селезінка прогресивно збільшується, часто до значної спленоmegалії з розвитком у ній інфарктів. При інфаркті селезінки болі в лівому підребер'ї набувають:

- *гострого характеру;*
- *іrrадіюють у ліве плече,*
- *у спину;*
- *супроводжуються нудотою,*
- *блювотою,*
- *підвищенням температури;*
- *пальпація селезінки в цей момент різко болісна;*
- *при аускультатії легенів вислуховується шум тертя капсули над місцем інфаркту;*
- *збільшується також печінка, у деяких хворих досягаючи значних розмірів.*

Лімфатичні вузли збільшуються: частіше шийні, пахвові та характеризуються значною щільністю.

Іноді зустрічаються випадки поразки шкіри, в основному у вигляді неспецифічних змін:

- *бульбашкових і бульозних висипань,*
- *пустул,*
- *петехій,*
- *папул,*
- *вузликів.*

Але можуть іноді зустрічатися і специфічні *лейкемічні інфільтрати*. Лейкемічні інфільтрати можуть з'являтися і у мигдаликах, і в гортані, і в легенях.

Пневмонії протікають важко, довготривало, погано піддаються антибактеріальній терапії.

Задишка, серцебиття, болі в серці – частіше є проявом загальної *інтоксикації*.

У зв'язку з лейкемоїдною інфільтрацією слизового і підслизового шару шлунка і кишечника з'являються:

- *анорексія,*
- *відрижка,*
- *біль в животі,*
- *геморагічний пронос.*

Частим симптомом захворювання є *болі в кістках*, обумовлені періостальними інфільтратами, субперіостальними крововиливами і лейкемічними періодонтитами.

У більшості хворих мають місце зміни з боку НС пов'язані із загальною інтоксикацією і анемічною гіпоксією мозку (*адинамія, головний біль, нітливість і т.п.*) і лейкемічною інфільтрацією в корінцях або нервових стовбурах, а також із крововиливами в головний і спинний мозок (СМ).

Зміни з боку органів зору можуть проявлятися у вигляді:

- *інфільтратів очних повік,*
- *склери,*
- *рогової оболонки,*
- *райдужної оболонки і слізних залоз,*
- *крововиливи в око можуть призвести до втрати зору, вторинної глаукоми, відшарування сітківки.*

Спостерігаються геморагії та лейкемічні інфільтрати в області зовнішнього, середнього і внутрішнього вуха, а також по ходу VIII пари черепно-мозкових нервів. Ці зміни ведуть до розвитку:

- глухоти,
- середнього отиту,
- мен'єрівському синдрому.

У термінальній стадії захворювання стан хворих різко погіршується. Клінічна картина відрізняється *полісимптомністю* та *виразністю* їхнього прояву. Перебіг хвороби часто збільшується приєднанням різних інфекцій.

Периферична кров у початковому періоді захворювання характеризується помірним *нейтрофільним лейкоцитозом* ($12-15 \times 10^9$ г/л), з незначним зрушенням вліво (*до мієлоцитів*) у лейкоцитарній формулі і збільшенням кількості *базофілів*. У період виражених клінічних проявів кількість лейкоцитів збільшується до значних цифр ($100-300 \times 10^9$ г/л) і *більше*. Лейкоцитарна формула складається, в основному, із *гранулоцитів* (85-95 %), з'являються незрілі елементи мієлоїдного ряду:

- *метамієлоцити,*
- *промієлоцити,*
- *поодинокі бласти,*
- *збільшується кількість базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація),*
- *кількість тромбоцитів, як правило, збільшується ($400-800 \times 10^9$ г/л),*
- *відзначається високий відсоток неповноцінних і дегенеративних пластинок,*
- *кількість ЕР і рівень Нв знижуються (рис. 3).*

У термінальну стадію кількість лейкоцитів прогресивно збільшується, у лейкоцитарній формулі виявляється велика кількість бластних клітин (*бластний криз*), спостерігається різке пригнічення еритроцито- і тромбоцитопоеза. У мієлограмі більшість клітинних елементів становлять:

- *метамієлоцити,*
- *мієлоцити,*
- *промієлоцити.*

- *лейко-еритробластичне відношення змінене убік білого ряду.*
- *у термінальну стадію – картина КМ близька до такої при ГЛ (майже тотальна бластна гіперплазія).*

Прогноз для життя несприятливий. Середня тривалість життя хворих 3,5 - 4,5 роки. Найбільш несприятливий прогноз в осіб молодого віку.

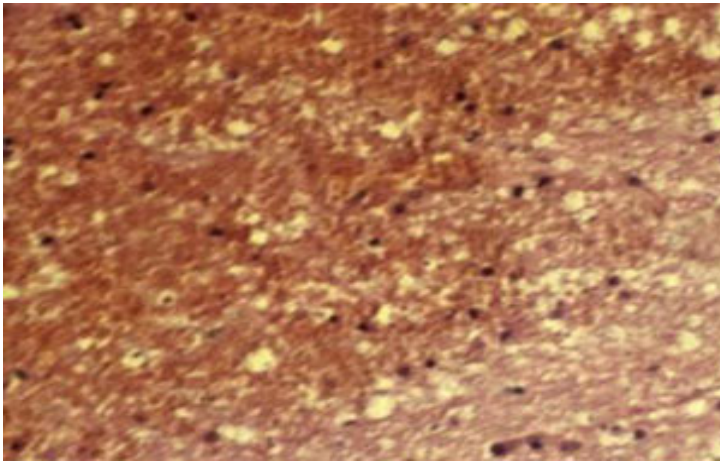


Рисунок 3 –Хронічний мієлолейкоз

2.4.4 Хронічний лімфолейкоз

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) – це пухлина системи крові, морфологічний субстрат якої, становлять **зрілі та лімфоцити, що дозрівають**. Хвороба проявляється:

- *лімфатичним лейкоцитозом;*
- *дифузним лімфоцитарним розростанням у КМ;*
- *збільшенням лімфатичних вузлів;*
- *збільшенням селезінки і печінки.*

Клінічна картина.

Хвороба зазвичай розвивається поступово, непомітно. Початкова стадія може характеризуватися тривалим невеликим збільшенням шийних лімфатичних вузлів і помірним лейкоцитозом у периферичній крові.

Виникають загальні для всіх лейкозів неспецифічні явища:

- *підвищена стомлюваність,*

- *слабкість,*
- *пiтливiсть.*

На раннiх етапах хвороби в бiльшостi випадкiв ***анемiя та тромбоцитопенiя*** не розвиваються.

Лiмфоцитоз у кровi поступово наростає. 80-90 % лiмфоцитiв, як правило, спостерiгається при майже повному замищеннi КМ лiмфоцитами. Поширення лiмфатичної тканини в КМ може роками не пригнiчувати продукцiю нормальних клiтин. Навiть при досягненнi високих цифр лейкоцитiв у кровi, 100 000 в 1 мкл i бiльше, анемiї часто не буває, кiлькiсть тромбоцитiв нормальна або незначно знижена.

У другу стадiю захворювання при вираженiй гiперплазiї та метаплазiї пухлини розвивається органна патологiя, подiбна до такої у хворих iз ***ХМЛ***.

На вiдмiну вiд останнього первинним проявом є ***генералiзоване збiльшення лiмфатичних вузлiв***. Вузли мають еластично-тiстувату консистенцiю, не спаянi мiж собою i пiдлягаючими тканинами, не мають схильностi до виразки та нагноєння. Їхнi розмiри коливаються вiд 1,5- 2 см до величезних конгломератiв.

Частiше, нiж при ХМЛ, при цьому захворюваннi зустрiчаються ураження шкiри, якi можуть носити специфiчний i не специфiчний характер. Специфiчними ураженнями є вузлуватi або папульознi лiмфоїднi iнфiльтрати (***лiмфоми***), а також ***еритродермiї*** – локалiзованi або розповсюдженi. ***Лiмфоми шкiри*** - це округлi, еластичної консистенцiї, хворобливi утворення, що частiше вражають обличчя. При ***еритродермiї*** шкiра червоного кольору, суха, що лупиться. З неспецифiчних дерматозiв спостерiгаються:

- *генералiзована екзема,*
- *парапсорiаз,*
- *свербець,*
- *пузирчатка,*
- *лишай, що оперiзує, i т.д.*

У зв'язку з лейкемоїдною інфільтрацією лімфатичних фолікулів, пейєрових бляшок і слизової ШКТ, а також розладом трофіки кишечника на ґрунті загальної інтоксикації, захворювання нерідко протікає з розладом апетиту, болями в животі, дисфункцією кишечника. Збільшується печінка і селезінка, але не до таких розмірів, як при ХМЛ.

У легенях часто спостерігаються проліферативні осередкові, іноді великі інфільтрати, прикоренева лейкемічна пневмонія і ексудативний плеврит.

Захворювання нерідко супроводжується симптомами *нейролейкемії* у зв'язку:

- з лейкемічною інфільтрацією VIII пари черепно-мозкових нервів,
- мозкових оболонок,
- речовини мозку,
- периферичних нервових стовбурів.

Хворі, як правило, вразливі для інфекцій бактеріальної природи, вони часто хворіють на ангіни, пневмонію та ін.

Крім інфекційних ускладнень даному захворюванню властиві *імунні конфлікти*, пов'язані з появою антитіл проти власних клітин крові (*автоімунна гемолітична анемія, автоімунні тромбоцитопенії*).

Перехід процесу в термінальну стадію характеризується вираженим пригніченням нормальних паростків кровотворення, тотальним заміщенням КМ бластними клітинами, що веде до вираженого анемічного і геморагічного синдромів, виразково-некротичних процесів з важкою загальною інтоксикацією.

У деяких випадках у лімфатичних вузлах з'являються ознаки *саркомного росту*, вони починають швидко зростати, здобувають кам'янисту щільність, інфільтрують і здавлюють сусідні тканини.

Периферична кров. У початковій стадії кількість лейкоцитів трохи підвищена або нормальна, у лейкоцитарній формулі відзначається лімфоцитоз (**50-60 %**). З перебігом захворювання різко збільшується

кількість лейкоцитів ($500-800 \times 10^9 / \text{л}$), з одночасним збільшенням лімфоцитів у периферичній формулі крові – до 85 - 95 %, в основному за рахунок зрілих форм, іноді з'являються *пролімфоцити* (5-10 %) і *лімфобласти* (1-2 %).

Кількість *EP*, вміст *Hb* і *кількість тромбоцитів* на ранніх етапах хвороби частіше нормальні. При високому лейкоцитозі та лімфоцитозі, звичайно, знижене за рахунок витиснення здорових паростків елементами лімфоїдного ряду і приєднанням автоімунних ускладнень.

Характерним для ХЛЛ є наявність у крові *тіней Гумпрехта* – *напівзруйнованих ядер лімфоцитів*.

При дослідженні кістково-мозкового пунктату виявляється збільшення числа лімфоцитів до 30-40 % на ранніх етапах захворювання, 60-70 % - у стадію виражених клінічних проявів. До термінальної стадії відносять випадки злоякісної трансформації ХЛЛ, кількість лімфоцитів у цій стадії досягає 95-98 %. Гранулоцитарні, еритроцитарні і мегакаріоцитарні паростки звужені. У трепанаті відзначаються характерні розростання лімфоїдних клітин.

Прогноз відносно життя *несприятливий*. Випадки спонтанного видужання невідомі. *Строк тривалості життя хворих 5-6 років*.

ХЛЛ доводиться *диференціювати* з іншим зрілоклітинним лімфоцитарним пухлинним процесом - *лімфоцитомой*. Від лімфоцитомі його відрізняє переважна локалізація лімфатичної проліферації в КМ, дифузний її характер у цьому органі, як і в інших, залучених у процес, що підтверджується при гістологічному дослідженні.

Ускладнення ХЛЛ.

Можуть бути знижені рівні всіх 3 звичайно досліджуваних імуноглобулінів (*A, G і M*) або деякі з них.

Гіпогаммаглобулінемія не пов'язана із тривалістю хвороби і виразністю лімфоцитоза. Вона може бути обумовлена порушенням взаємодії Т- і В-лімфоцитів, підвищенням вмістом Т-супресорів, нездатністю лейкозних

В-лімфоцитів відповідати на *лімфокіни*, що виробляються нормальними Т-лімфоцитами.

Підвищена чутливість до інфекції хворих ХЛЛ є одним з найважливіших факторів, що призводить до летального результату. Причини такої сприйнятливості не зовсім зрозумілі. Часті інфекційні ускладнення не завжди паралельні росту лейкоцитозу.

Частоті запалення легенів, особливо при ХЛЛ сприяють:

- лімфатична інфільтрація самої легеневої тканини,
- збільшення лімфатичних фолікулів бронхіального дерева, що ведуть до спадання всього або частини легені і порушенню вентиляції легенів та дренажної функції бронхів.

Звичайно, з перебігом хвороби ці явища наростають. Частими ускладненнями бувають запальні процеси в легеневій тканині, викликані стафілококом або грамнегативними бактеріями. Разом з тим, підвищена сприйнятливість до інфекції, яку визначають терміном «*інфекційність*», у початковій стадії процесу, очевидно, пов'язана з *дефектами імунної відповіді*, порушеннями взаємодії Т- і В-лімфоцитів. Повторенню та затяжному перебігу інфекцій можуть сприяти недостатні курси антибіотикотерапії. У спеціалізованих гематологічних і онкологічних стаціонарах, де накопичуються хворі з вираженою *імунодепресією*, з'являються нові патогенні штами збудників, дуже часто спалахують своєрідні «*епідемії*».

Частіше хворі страждають лишаєм, що *оперізує (herpes zoster)*. Він може бути як типовим, так і генералізованим, викликаючи повну поразку шкіри, при цьому локальне сегментарне висипання пухирців швидко стає зливним. Герпетичні висипання можуть захопити і слизові оболонки ШКТ та бронхів. Таке саме ураження буває при простому герпесі (*herpes simplex*), вітряній віспі.

У хворих на ХЛЛ нерідко виникає виражена інфільтрація на місці укусів комарів; при множинних укусах можлива важка інтоксикація.

Имунокомплексні ускладнення ХЛЛ та інших лімфопроліферативних захворювань зустрічаються нечасто. Вони можуть виражатися **синдромом Шенляйна - Геноха, поліневритом**.

При ХЛЛ нерідко буває інфільтрація VIII пари ЧН з ослабленням слуху, почуттям «закладеності», шумом у вухах. Як і при інших лейкозах, можливий розвиток **нейролейкемії**. Як правило, це термінальне загострення, коли мозкові оболонки інфільтруються молодими лімфоїдними клітинами. Клінічна картина **нейролейкемії** не відрізняється від такої при ГЛ; у мозкових оболонках процес вдавалося ліквідувати інтралюмбальним введенням **цитозара з метотрексатом**. Одночасно з інфільтрацією мозкових оболонок може виникати інфільтрація речовини мозку, **для лікування якої необхідне опромінення**. Корінцевий синдром, викликаний лімфатичною інфільтрацією корінців, зазвичай зустрічається в термінальній стадії хвороби.

Одне із важких проявів ХЛЛ є **ексудативний плеврит**. Його природа може бути різною:

- *пара- або метапневмонічний плеврит при банальній інфекції,*
- *туберкульозний плеврит,*
- *лімфатична інфільтрація плеври,*
- *здавлення або розрив грудної лімфатичної протоки.*

При плевриті інфекційного походження в ексудаті поряд з лімфоцитами багато **нейтрофілів**. При інфільтрації плеври, здавленні і розриві лімфатичної протоки ексудат буде **лімфатичним**. Але якщо рідина надходить із протоки, то вона буде містити велику кількість жиру (**хильозна рідина**). Активне лікування плевриту повинне бути своєчасним, тому що вимушені повторні видалення плеврального ексудату досить швидко призводять до виснаження, гіпоальбумінічним набрякам.

При розриві грудної протоки показане **оперативне відновлення його**. Як правило, при ХЛЛ довго немає якісної зміни в поведінці пухлинних клітин. Ознак прогресії з виходом патологічних клітин з-під контролю

цитостатичних препаратів, може не бути протягом всієї хвороби. Якщо процес все ж таки переходить у термінальну стадію, то вона має ті ж ознаки, що і при інших лейкозах (**пригнічення нормальних паростків кровотворення, тотальне заміщення КМ бластними клітинами**).

Перехід ХЛЛ в термінальну стадію частіше супроводжується саркомним зростанням у лімфатичному вузлі чи бластним кризом. Такі лімфатичні вузли починають швидко рости, здобувають кам'янисту щільність, інфільтрують і здавлюють сусідні тканини, викликаючи набряк і болючий синдром, не властиві розгорнутій стадії ХЛЛ. **Нерідко саркомне зростання у лімфатичних вузлах супроводжується підвищенням температури тіла**. Іноді такі вузли розташовуються в підшкірній клітковині обличчя, тулуба, кінцівок, під слизовою оболонкою в порожнині рота, носа, а розростання в них судин, **надають їм** вид крововиливу; лише щільність **і вибухання такого** «крововиливу» вказує на його природу.

У термінальній стадії, початок якої іноді встановити неможливо, великі труднощі представляє розшифровка **раптово з'явившогося підвищення температури**. Вона може бути обумовлена:

- саркомною трансформацією процесу (тоді варто застосувати достатньо потужну цитостатичну терапію);
- з такою ж ймовірністю при тривалому ХЛЛ можливо виникнення інфекції, насамперед туберкульозної (туберкульозна інфільтрація легенів при гранулоцитопенії рентгенологічно виявляється не завжди). У цих ситуаціях визначення причини підвищення температури тіла займає багато часу, вимагає послідовного застосування бактеріостатичних препаратів.

Одним із проявів термінальної стадії хвороби може стати **важка ниркова недостатність** внаслідок інфільтрації паренхіми органа пухлинними клітинами. **Раптове припинення сечовиділення завжди повинне наводити лікаря на таке припущення**. Якщо всі інші причини ураження нирок виключені, то варто провести опромінення нирок, що швидко усуває порушене сечовиділення.

Хворі на ХЛЛ помирають, головним чином, у зв'язку з важкими інфекційними ускладненнями, наростаючим виснаженням, кровотечами, анемією, саркомним зростанням.

Лікування.

Вибір тактики лікування хворих на ХЛЛ залежить від:

- поширеності пухлинного процесу,
- віку пацієнта,
- наявності симптомів активності патологічного процесу,
- наявності та важкості супутньої патології,
- біологічних характеристик пухлини.

Мета-аналіз досліджень, у рамках яких вивчали дане питання, показав, що не було виявлено істотних статистичних розходжень у виживаності пацієнтів, яким була почата терапія з моменту встановлення діагнозу ХЛЛ, у порівнянні з тими, у яких терапія була відкладена до появи клінічно значимих симптомів. Отримані результати дали підстави думати, що визначальним підходом до терапії хворих на початкових стадіях ХЛЛ є тактика *«спостерігай і чекай»*. Показанням до початку терапії, відповідно до рекомендацій робочої групи по ХЛЛ (IWCLL — International Workshop on CLL), є наявність активних симптомів хвороби:

1. В-симптоми, гіперлейкоцитоз, період подвоєння лейкоцитів < 6 мес, цитопенія, що прогресує, гепатоспленомегалія й лімфаденопатія.

2. Терапія хворих повинна визначатися групою ризику, до якої відноситься пацієнт, і загальним станом хворого (fit/unfit).

У початковій стадії захворювання при лейкоцитозі, який стабільно втримується на цифрах $20-30 \times 10^9/\text{л}$, при нормальних показниках еритро- і тромбоцитопоеза, без клінічних проявів (збільшення лімфатичних вузлів, печінки, селезінки), хворим достатньо призначення загальнозміцнювальних засобів і дотримання режиму харчування, відпочинку.

При перших ознаках порушення стабілізації процесу (збільшення лімфовузлів, кількості лейкоцитів та ін.) показана **первинно-стримуюча**

терапія цитостатичними препаратами – призначення невеликих доз лікарського засобу (*призначає гематолог*) з інтервалом 7-10 і 14 днів в амбулаторних умовах.

У стадію виражених клінічних проявів призначається **курсове лікування хіміопрепаратами**. При призначенні **циклофосфану** необхідно враховувати, що при порушенні функції печінки, захворюваннях нирок у термінальній стадії **він протипоказаний**. Вихідна помірна **анемія та тромбоцитопенія** не є протипоказаннями до його призначення.

Після курсу хіміотерапії всім хворим варто проводити **підтримуюче лікування**. Тільки при зниженні числа лейкоцитів до **15-20x10⁹/л** воно може бути тимчасово припинено, але обов'язково відновлюватися при наростанні лейкоцитозу. Найбільш зручним препаратом для проведення підтримуючої терапії є **лейкеран в таблетках, добова доза не повинна перевищувати 0,1 мг/кг маси тіла 1-3 рази на тиждень**. При збільшенні числа лейкоцитів до **100 x 10⁹/л** і вище – по **10-15 мг щодня**.

Абсолютним показанням до призначення **стероїдних гормонів** є **автоімунний конфлікт**, що розвився на тлі ХЛЛ (**автоімунна гемолітична анемія та тромбоцитопенія**). У таких випадках призначають **преднізолон по 60 – 80 мг на добу**, або інші глюкокортикоїди в еквівалентних дозах. При стиханні гемолізу добова доза поступово знижується до мінімальної, що підтримує терапевтичний ефект.

Приймати **глюкокортикоїди** можна при **сублейкемічних і алейкемічних варіантах** захворювання, що протікають зі значним збільшенням лімфатичних вузлів, печінки і селезінки, коли не представляється можливим реалізувати променеви або хіміотерапію, або при резистентності до них.

Показаннями до видалення селезінки при ХЛЛ служать:

- *швидке зростання селезінки, не контрольоване цитостатиками,*
- *поява інфарктів селезінки,*
- *вираженого болю в лівому підребер'ї,*

- дуже великі розміри органа, з неконтрольованістю процесу медикаментозними засобами,
- наростання лейкоцитозу,
- загострення інфекцій,
- початок виснаження,
- супутнє збільшення печінки,
- Значне неінфекційне підвищення температури.

Лейкоферез застосовується у випадках вираженого **лейкоцитозу**, при яких цитостатична терапія звичайними дозами препаратів виявляється неефективною; лейкоферез зазвичай ефективний при **тромбоцитопенії**.

Плазмаферез при ХЛЛ застосовується у випадках синдрому підвищеної в'язкості крові, що розвивається при секретуючих формах хвороби (**хвороба Вальденстрема, хронічний лімфолейкоз із моноклональною секрецією імуноглобуліну G**); тривалий плазмаферез показаний при **поліневропатії**, що ускладнює лімфатичну проліферацію.

Показано лікування анаболічними гормонами: **метілтестостерон, нерабол, ретаболіл**. Вони призначаються:

- при стійкій анемії, обумовленій недостатністю еритропоеза,
- при остеопорозі кісток,
- при виснаженні,
- при гіпопротеїнемії,
- при стероїдному діабеті.

Протипоказанням до застосування андрогенів є **ниркова недостатність і сполучення ХЛЛ з раком**.

Проблема інфекційних ускладнень при жодному з гемобластозів не має такого самостійного і вирішального значення, як при ХЛЛ. Інфекційні ускладнення зустрічаються протягом хвороби в 75 - 80 % хворих і в 70 - 75 % випадків вони є безпосередньою причиною смерті.

Найбільше часто виникають захворювання дихальних шляхів:

- **пневмонії**,

- *трахеїти,*
- *бронхіти,*
- *плеврити.*

На другому місці стоять запальні та гнійні ураження шкірних покривів:

- *бешихове запалення,*
- *фурункульоз,*
- *піддермія,*

На третьому – *herpes zoster.*

У зв'язку з дефектами механізмів імунітету пневмонії відрізняються тяжким плином, схильністю до виникнення абсцесів і рецидивів. Ще більш тяжко протікають плеврити. Терапія проводиться різними антибіотиками бактерицидної дії з урахуванням чутливості мікробної флори.

У комплексі лікувальних заходів при ХЛЛ стали широко використовувати *видалення селезінки.* Розвиток глибоких цитопеній, не викликаних цитостатиками, вимагає призначення *глюкокортикостероїдних гормонів.* Якщо місячний курс гормонів не дав стійкого ефекту і слідом за їхнім скасуванням знову стала наростати цитопенія, то необхідно зробити *видалення селезінки.*

Іншим важливим показанням до видалення селезінки служать її розміри, а саме: великі розміри, що не піддаються променевої і лікарській терапії, і, що створюють явища абдомінального дискомфорту, а також при частих інфарктах селезінки і значному неінфекційному підвищенні температури тіла. Однак, якщо при лімфоцитомі селезінки сама діагностика пухлини є підставою для спленектомії, то при ХЛЛ зі спленомегалією, питання про операцію вирішується не настільки однозначно. При ХЛЛ після операції може наступити досить швидко збільшення печінки в результаті прогресуючої лімфоцитарної проліферації в ній.

Всі хворі із ХЛЛ перебувають на постійному диспансерному обслуговуванні. Передбачається проведення комплексу оздоровчих заходів:

- *максимально обмежити контакт із хворими гострими респіраторними інфекціями;*
- *стежити за своєчасним проведенням підтримуючої терапії,*
- *вирішувати питання працевлаштування.*

Перехід на інвалідність вирішується по загальних функціональних критеріях. У працездатний період протипоказані роботи, пов'язані з переохолодженням, перегріванням, важким фізичним навантаженням і професійною шкідливістю.

2.5 Поліцитемія (хвороба Вакеза)

Еритремія або *поліцитемія*, або *хвороба Вакеза* - захворювання кровотворної системи, в основі якого лежить **тотальна гіперплазія клітинних елементів кісткового мозку**, особливо інтенсивна в еритроїдному паростку. Характерною рисою захворювання є:

- збільшення числа ЕР і Нв в одиниці об'єму крові,
- збільшення маси циркулюючих ЕР і, нерідко, лейкоцитів і тромбоцитів.

Клінічна картина. У початковій стадії захворювання хворі відзначають:

- підвищену стомлюваність,
- зниження працездатності,
- тяжкість в голові.

У стадію розгорнутих клінічних проявів з'являються:

- головний біль,
- шум у вухах,
- біль в ділянці серця,
- загальна слабкість,
- свербіж шкіри,
- запаморочення,
- біль в кістках.

Шкіряні покриви і слизові оболонки в цей період *цегляно-червоного кольору*. Особливо чітко змінене фарбування щік, вух, губ, язика, м'якого піднебіння, кистей рук і судин склер (симптом «крячих очей»). На шкірі нижніх кінцівок нерідко відзначаються пігментні плями або свіжі крововиливи по ходу судин, а іноді потемніння всієї шкіри гомілок - після тромбозу судин кінцівок.

Частим симптомом еритремії є збільшення *селезінки і печінки*, обумовлене підвищеним кровонаповненням і мієлоїдною метаплазією органів.

З боку серцево-судинної системи спостерігаються:

- розширення границь серця вліво,
- приглушення тонів серця,
- підвищення АТ, що пов'язане зі збільшенням маси крові, підвищенням її в'язкості і збільшенням периферичного опору судин,
- уповільнення швидкості кровообігу,
- підвищена в'язкість крові і багатство її форменими елементами сприяють утворенню артеріальних і венозних тромбів у різних органах з розвитком супутньої клінічної картини.

Поряд із тромбозами має місце схильність до кровотеч. Кровотеча зі слизових оболонок і шкіряні геморагії можуть виникнути спонтанно. Причиною кровоточивості є переповнення судин кров'ю, а також дефіцит плазмених факторів системи, зв'язуючої системи крові.

Органи дихання вражаються рідко, однак, спостерігається схильність до розвитку бронхітів і застійних пневмоній у зв'язку з переповненням судин кров'ю і уповільненням струму крові в них.

Порушення кровопостачання органів черевної порожнини призводить до диспепсичних явищ, а також до виразок слизової оболонки шлунка і 12-ти палої кишки.

НР в розгорнутій стадії цього захворювання пов'язані з розвитком *тромботичних та геморагічних ускладнень*. Тромботичні ускладнення

обумовлені підвищеною в'язкістю крові, переповненням судин кров'ю, хронічним ДВЗ-синдромом. Геморагічні – порушенням функціональних властивостей тромбопластину та тромбоцитів, а також порушенням тромбоутворення. Тромбози виникають у мозкових артеріях, венах та венозних пазухах. Стосовно локалізації тромбозу розвивається ***ТІА*** або ***ІМІ***, ***тромбоз пазух, венозний інсульт з відповідною клінікою***. Внутрішньочерепні крововиливи можуть бути будь-якої локалізації – ***субарахноїдальними, внутрішньомозковими, епідуральними, субдуральними***.

Більш рідкими серед НР при поліцитемії можуть бути:

- *доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія,*
- *ішемічна нейропатія окорухового нерву,*
- *спінальний інсульт,*
- *периферична нейропатія,*
- *хореїчний гіперкінез.*

Хореїчний гіперкінез часто виникає у жінок після 50 років, гостро та регресує на тлі лікування поліцитемії. Він обумовлений розвитком обмеженого інфаркту в ділянці хвостатого ядра.

В лікуванні НР ***ефективні кровопускання та лікування основного захворювання***.

Термінальна стадія виражається в трансформації захворювання в ***мієлопроліферативний процес***, частіше в ***мієлофіброз***. Розвиток мієлофіброзу супроводжується ще більшим збільшенням ***селезінки та печінки, появою анемії***. Можливий результат переходу поліцитемії в ГЛ і ХМЛ.

Периферична кров

- Кількість ЕР – **6×10^{12}** /л і більше,
- рівень Нb – 180-229 г/л,
- гематокрит – 90/10,
- кількість лейкоцитів – $9-15 \times 10^9$ /л,
- кількість тромбоцитів – $800-1000 \times 10^9$ /л,

- КП дорівнює 0,8-0,9,
- вміст ретикулоцитів відповідає нормі,
- збільшується в'язкість крові, що призводить до уповільнення ШОЕ, можливо аж до повного припинення осідання,
- збільшується обсяг циркулюючої крові і маса циркулюючих ЕР.

Лейкоцитарна формула характеризується:

- нейтрофільозом,
- паличкоядерним зрушенням,
- іноді зрушенням метамієлоцитів і
- мієлоцитів,
- порушенням ретракції кров'яного згустку.

У пунктаті КМ виражений *панмієлоз*. Дані трепанобіопсії підтверджують трьохросткову гіперплазію кістково-мозкових клітин.

Прогноз поліцитемії.

Середня тривалість життя хворих з початку захворювання становить **8-10 років**, в окремих хворих вона досягає 20 років і більше. У зв'язку з небезпекою судинних ускладнень говорити про прогноз захворювання треба з великою обережністю.

Поліцитемію варто диференціювати з абсолютними і відносними ***еритроцитозами***. При абсолютних еритроцитозах спостерігається справжнє збільшення маси ЕР. Найбільш частою причиною цих станів є:

- *хвороби органів дихання (бронхіальна астма, дифузний пневмосклероз, емфізема легенів),*
- *серцево-судинні захворювання (первинна легенева гіпертензія, гіпертонічна хвороба, вроджені пороки серця),*
- *вроджена метгемоглобінемія,*
- *гіпернефрома,*
- *кісти нирок,*
- *пухлини наднирників,*

- *аденоми і кісти гіпофіза,*
- *виразки шлунка і 12-ти палої кишки,*
- *первинний рак печінки.*
- *Розвивається також абсолютний еритроцитоз у осіб, що проживають у високогірних областях.*

При відносних еритроцитозах маса крові не збільшується, а збільшується **показник гематокриту**. Зустрічаються ці стани при:

- деяких органічних захворюваннях ЦНС,
- тривалій ходьбі і фізичних стресах,
- у робочих гарячих цехів (внаслідок посиленого потовиділення),
- при захворюваннях, що супроводжуються проносом і блювотою.

Лікування поліцитемії.

На початкових етапах захворювання хворим рекомендується дієта з обмеженням тваринних білків, своєчасне харчування і раціональний сон, регулярні прогулянки на свіжому повітрі. Протипоказані фізичні і психічно-нервові навантаження, підвищена інсоляція.

У стадію виражених клінічних проявів без **судинних ускладнень і тромбозів**, особливо в молодому віці, проводиться лікування **ексфузіями крові**. Кровопускання призначаються з інтервалом в 3 – 5 днів, перше кровопускання – 300 мл., наступні - по 400-500 мл. Після кровопускання хворим варто рекомендувати прийом 2-3 склянок чаю. Критерієм припинення лікування служить **зниження гематокритного числа до 55 % – 50 % і ЕР до $5 \times 10^{12}/л$** . Такий рівень звичайно досягається **після 4 – 5 ексфузій**.

Кровопускання протипоказані хворим з гострими або недавно перенесеними тромбозами судин. Таким хворим призначаються п'явки по 5-6 штук на ділянку соскоподібних відростків або литкових м'язів з інтервалом 3-4 дні. При прогресуванні захворювання показані:

- цитостатична терапія хіміопрепаратами,
- терапія радіоактивним фосфором (**лікування призначає гематолог**).

- для лікування і профілактики тромбозів призначають антикоагулянти.

2.6 Мієломна хвороба (хвороба Рустицького)

Мієломна хвороба (МХ) або парапротеїнемічний гемобластоз - це пухлина системи В-лімфоцитів, що характеризується гіперплазією плазматичних клітин, які продукують патологічні білкові продукти – парапротеїни (структурно-аномальні, функціонально-інертні білкові тіла із групи імуноглобулінів).

2.6.1 Клінічна картина МХ

Клінічна картина захворювання розвивається поступово. У початковій стадії з'являються:

- *загальна слабкість,*
- *підвищена стомлюваність,*
- *болі в кістках,*
- *зниження апетиту,*
- *схуднення.*
- *іноді спостерігаються крововиливи на шкірі,*
- *диспепсичні та дизурічні розлади.*

Частина хворих звертається до лікаря з «випадковим» виявленням прискореної ШОЕ або появою різкого болю у будь-якому відділі кістяка, що супроводжується спонтанним переломом.

В стадії виражених клінічних проявів у переважаючої більшості хворих мають місце патологічні зміни з боку:

- *кісткової,*
- *сечовидільної,*
- *кровотворної систем,*
- *білкового і мінерального обміну речовин, хоча пухлинні плазматичні клітини інфільтрують практично можуть виявлятися у всіх органах.*

У частини хворих відзначається збільшення печінки і селезінки, в інших розвивається параамілоїдоз, що вражає, головним чином, органи багаті на колаген: адвентицію судин, м'язів (серце, язик), шкіру, суглоби, сухожилля.

Зміни в кістках пов'язані з механічною *узурацією і мієломатозними розростаннями*. В основному вражаються плоскі і короткі кістки: череп, хребці, грудина, ребра, а також епіфізи довгих кісток. Перша ознака ураження кісток – *осалгії* – болі в кістках. Найчастіше вони локалізуються по ходу хребта та у грудній клітці. На пізніх стадіях захворювання болі носять інтенсивний характер і вказують на залучення в процес надкісничі, що нерідко передують або супроводжують перелом, який наступив. Особливо частими є переломи ребер і хребців. Тіла хребців звичайно сплющуються, набувають форми риб'ячих хребців, призводять до деформації хребта і укорочення росту хворого.

На рентгенограмах в уражених кістках, відповідно місцю розташування мієлом, виявляються дефекти округлої форми, розміром від декількох міліметрів до 1-2 сантиметрів (рис. 4)

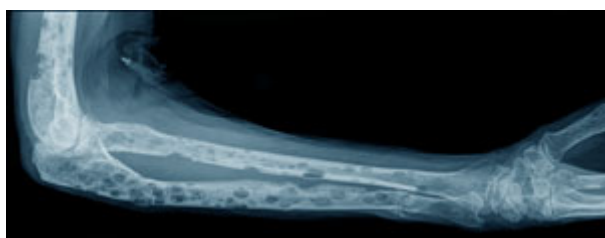


Рисунок 4 – Ураження кісток при мієломі на рентгенограмі

При дифузійній формі МХ може спостерігатися *дифузний остеопороз*. Зустрічаються «рентгеннегативні» форми, при яких рентгенологічних змін у кістках не виявляється.

2.6.2 НР при мієломній хворобі поділяються на:

- *внутрішньочерепну мієлому;*
- *краніальну невропатію;*
- *компресію СМ, кінського хвоста, окремих корінців;*
- *периферичну нейропатію;*
- *пов'язані з метаболічними розладами (гіперкальціємія, уремія, анемія, підвищена в'язкість крові);*
- *пов'язані з інфекційними ускладненнями (бактеріальні та вірусні менінгіти, токсоплазмоз).*

Внутрішньочерепна мієлома може проростати до порожнини черепа через носоглотку або придаткові пазухи носу, хоча інфільтрація мозкових оболонок та речовини ГМ спостерігається рідко. Зазвичай ураження припадає на ділянку турецького сідла, печеристої пазухи, тіло основної кістки, верхівку пірамідки. Ранніми ознаками внутрішньочерепної мієломи є:

- *головний біль,*
- *нудота,*
- *сплутаність свідомості через підвищення внутрішньочерепного тиску.*

У наступному можуть приєднатися:

- *судомні напади,*
- *пригнічення свідомості до коми,*
- *вогнищеві неврологічні симптоми.*

Формування мієломи в очній ямці викликає екзофтальм і офтальмоплегію за рахунок краніальної невропатії окорухових нервів. Офтальмоплегія може бути і тотальною через інфільтрацію зовнішніх м'язів ока.

Компресію СМ та корінців викликає екстрадуральна мієлома, яка поширилась з уражених мієломними клітинами хребців. Іноді екстрадуральна мієлома утворюється клітинами, що проникають через міжхребцевий отвір без ураження тіл самих хребців. Частіше за всіх здавлюються нижні грудні та поперекові сегменти СМ та кінський хвіст, рідше – шийні. Перед усім, хворих тривало турбує біль в спині протягом декількох місяців, потім розвиваються ознаки компресії СМ та корінців. У рідких випадках НР виникають за 1-2 тижні. Компресію СМ та корінців можуть викликати також деструкція хребців та вторинні компресійні переломи за відсутності екстрадуральної мієломи. Інфільтрація речовини СМ мієломними клітинами спостерігається вкрай рідко.

Периферична нейропатія при МХ може бути обумовлена трьома механізмами розвитку. Перший – відкладення амілоїду в судинах нервів та за рахунок цього їх ішемія. Другий – амілоїдна інфільтрація самих нервів. І третій – як паранеопластична реакція. Спостерігається поступовий розвиток дистальної симетричної сенсомоторної полінейропатії з переважним ураженням нижніх кінцівок. Може зустрічатися мононейропатія – синдром зап'ястного каналу або інша мононейропатія.

Крім того, достатньо часто фіксується токсична полінейропатія як ускладнення хіміотерапії, що може обмежувати призначення повторних курсів хіміотерапії. Саме тому бажано проводити неврологічне обстеження хворого з проведенням ЕНМГ–дослідження перед проведенням хіміотерапії для об'єктивізації причини полінейропатії та вчасної корекції токсичного впливу лікарських засобів.

Ураження сечовивідної системи при МХ проявляються у вигляді ***мієломної нефропатії***. Клініка мієломної нефропатії складається із ***вираженої протеїнурії*** та ***ниркової недостатності***, яка розвивається поступово і закінчується смертю при явищах азотемічної коми - ***уремії***.

В основі ниркової недостатності лежить висхідний нефросклероз, причиною якого є реабсорбція мікромолекулярного білка Бенс-Джонса,

синтезованого мієломними клітинами. Крім цього мають певне значення такі фактори як:

- *випадіння в каналцях мікромолекулярного парапротеїна з розвитком вогнищ внутрішньониркового нефрогідрозу,*
- *кальциноз нирок,*
- *амілоїдоз стромы, що сходить,*
- *інфекція сечовивідних шляхів,*
- *а також явища гострого некронефрозу.*

Характерним для ниркової недостатності при мієломній нефропатії є **відсутність класичних ознак нефротичного синдрому, а саме:**

- *набряків,*
- *гіпопротеїнемії,*
- *гіпертонії,*
- *ретинопатії.*

В аналізах сечі – виражена протеїнурія, наявність білка Бенс-Джонса.

Периферична кров

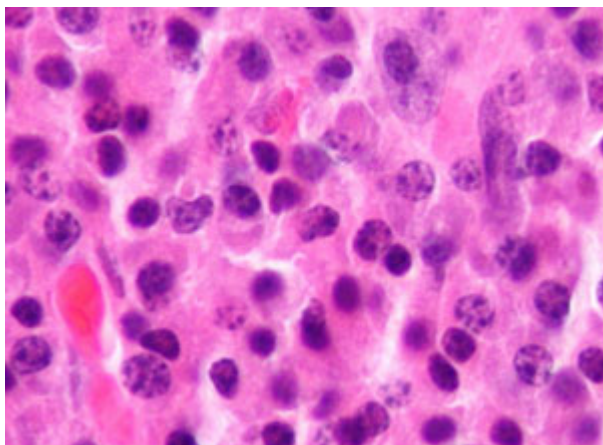


Рисунок 5 – Картина периферичної крові при МХ

У початковій стадії захворювання **змін у периферичній крові може не бути.** При генералізації процесу та заміщенні активного КМ мієломними елементами розвивається **прогресуюча анемія нормохромного типу.** Кількість ретикулоцитів, як правило, знижена. Кількість лейкоцитів і

лейкоцитарна формула варіює: іноді відзначається помірний нейтрофіліоз зі зрушенням вліво, або нейтропенія з відносним лімфоцитозом. Кількість тромбоцитів може бути нормальною, у деяких хворих спостерігається **тромбоцитопенія**.

Характерною ознакою МХ є **різко прискорена ШОЕ**. При лейкемізації крові в термінальному періоді МХ в крові з'являються незрілі клітинні елементи гранулоцитопоетичного та еритроцитопоетичного ряду, **що має вкрай несприятливе прогностичне значення**.

Кістково-мозковий пунктат характеризується наявністю мієломних клітин.

Мієломні клітини відрізняються великим різноманіттям. Найбільш характерна для цього захворювання наявність атипових клітин типу **плазмобластів**, більше зрілі їхні форми - плазмоцити та плазматичні клітини.

Порушення обміну речовин

У зв'язку з підвищеною продукцією аномальних білкових тіл – **парапротеїнів** – порушується білковий обмін. Наступає **гіперпротеїнемія**. Іноді кількість загального білка досягає **16-18 г/л**; знижений рівень альбумінів і білковий коефіцієнт знижується до **0,6 – 0,2**.

Гіперпротеїнемією пояснюються:

- *сухість шкіри та слизових оболонок,*
- *підвищена спрага,*
- *відсутність набряків при нирковій формі мієломної хвороби,*
- *а також підвищена в'язкість крові та*
- *прискорена ШОЕ.*

Крім білкового обміну при даному захворюванні порушується **мінеральний обмін**. У результаті мобілізації кальцію з кісток розвивається **гіперкальціємія та гіперкальціурія**, а також підвищується вміст у крові неорганічного фосфору.

Прогноз – несприятливий. Смерть настає при явищах **загальної кахексії або ускладнень**, пов'язаних із множинними переломами кісток: пневмоній (при переломах ребер), уросепсису (у зв'язку з компресією хребта). **При дифузних формах**, що супроводжуються тотальною мієломнобагатоклітинною метаплазією КМ, летальний результат настає у зв'язку із розвитком **анемії і геморагічного діатезу**. У ряді випадків безпосередньою причиною смерті хворих на МХ є ниркова недостатність - **уремія**.

Тривалість життя в середньому – від 2 до 5 років.

Лікування (призначає гематолог)

Застосовується комплексне лікування МХ **цитостатиками**, під захистом **гемотерапевтичних і гемостимулюючих** засобів, у сполученні з **гіпофізарно-наднирниковими і статевими гормонами**.

Додатковим засобом впливу на окремі пухлинні вузли, що викликають синдром компресії, сильні болі або загрозливі переломи, у сполученні з хіміопрепаратами застосовується **променева терапія**.

Призначаються **анаболічні гормони**, які впливають на червону кров, зменшують протеїнурію та остеопороз внаслідок фіксації кальцію і фосфору в кістках, позитивно впливають на азотистий баланс.

Лікування **патологічних переломів** і пов'язаних з ними **неврологічних порушень**, а також **ниркової недостатності**, проводиться **загальноприйнятими методами**.

При солітарній мієломі без ознак генералізації процесу найбільш радикальний ефект дає **оперативне втручання**.

У **термінальній стадії** хвороби лікування **симптоматичне** – боротьба із пролежнями, вторинними інфекційними ускладненнями. Режим хворого залежить від загального стану, клінічних проявів.

2.7 Неврологічні розлади як ускладнення терапії онкогематологічних захворювань

Причинами неврологічних ускладнень хіміотерапії є нейротоксичність цитостатиків (метотрексат, циклофосфамід, цисплатин) та кортикостероїдів. Нейротоксичність може проявлятися на всіх рівнях НС. Периферична нейротоксичність представлена периферичними вегетативними порушеннями (закрепи, синдром Рейно), полінейропатією та краніальною нейропатією. Центральна нейротоксичність може проявлятися пірамідними, екстрапірамідними, мозочковими симптомами, порушенням рівня свідомості (сонливість, непритомність) та когнітивних функцій, психо-вегетативними кризами, ПА, тривогою, депресією, астенією.

Ускладненням хіміотерапії може стати анемічний синдром із дефіцитом вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти, з розвитком гіпергомоцистеїнемії, які пов'язуються з розвитком когнітивних порушень та деменції.

2.8 Сучасне лікування неврологічних розладів при захворюваннях крові.

Корекція НР має проводитись вчасно, щоб запобігти незворотнім порушенням, які викликані безпосередньо дією пухлинних клітин та нейротоксичністю лікарських засобів. В лікуванні НР використовують вазоактивні та нейропротекторні препарати, антихолінестеразні засоби (АХЕЗ), препарати тіоктової кислоти, обмежено НПЗП, психотропні засоби та ненаркотичні анальгетики.

Рецидиви нейролейкозу треба розглядати як появу та проліферацію нового, скоріше за все, стійкого до лікування клону лейкемічних клітин. Для лікування нейролейкозу призначають інтратекальну хіміотерапію (цитозар, метотрексат, дексаметазон) шляхом люмбальних пункцій. Терапія проводиться з інтервалом 1-2 доби до санації ліквору, і ще 2 рази після санації. Додатково може бути призначено краніоспінальне опромінення.

Профілактика нейролейкозу здійснюється шляхом 5 інтратекальних введень тих самих препаратів 1 раз на 3 місяці на тлі терапії лейкозу.

Програми хіміотерапії та плазмаферез використовують в лікуванні множинної мієломи для профілактики ускладнень гіпервіскозного синдрому та розвитку парапротеїнемічної коми. При компресії СМ одним із методів лікування є локальна променева терапія з додатковим призначенням дексаметазону в добовій дозі 16 мг. Іншим варіантом лікування компресії СМ може бути інтенсивна системна хіміотерапія. Декомпресійну лямініектомію **не використовують**. З метою профілактики нейротоксичного впливу цитостатиків при лікуванні онкогематологічних захворювань розробляються протектори, які забезпечують захист здорових тканин не зменшуючи при цьому протипухлинну дію хіміотерапії. Це **аміфостин, глутамін, німодипін, фактор росту нервів, інсуліноподібний фактор росту-1**.

Своєчасна діагностика НР при гематологічних захворюваннях та раціональна лікувальна тактика поліпшують якість життя пацієнтів, попереджують рецидиви захворювання та продовжують життя.

КОНТРОЛЬНІ ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

1. Що з нижче перерахованого характерно для В12-дефіцитної анемії ?

- А) гіпохромія еритроцитів
- Б) мікроцитоз еритроцитів
- В) ретикулоцитоз 10%
- Г) гіперсегментація нейтрофілів
- Д) збільшення рівня прямого білірубіну

№2. Основні принципи лікування залізодефіцитної анемії у жінок зводяться до?

- А) своєчасного переливання цільної крові
- Б) довготривалого та акуратного введення внутрішньовенно препаратів заліза
- В) призначення препаратів заліза перорально на довготривалий термін і при можливості, ліквідація причини залізодефіциту
- Г) суворої заборони вагітності
- Д) вживання великої кількості яблук

№3. Які препарати можуть порушувати функцію тромбоцитів?

- А) етамзилат
- Б) адреналін
- В) клопідогрель
- Г) пропранолол
- Д) еналаприл

№4. Для якої анемії характерна наявність тілець Жоллі та кілець Кебота?

- А) залізодефіцитної
- Б) серповидноклітинної
- В) В12-дефіцитної
- Г) хронічного лімфолейкозу
- Д) апластичної анемії

№5 Скільки заліза за добу з їжею може всмоктатись (і не більше)?

- А) 0,5-1,0 г
- Б) 2,0-2,5 г
- В) 4,0-4,5 г
- Г) 10-12,0 г
- Д) до 20,0 г

№6. Що в лікуванні ідіопатичної аутоімунної тромбоцитопенії (хвороби Верльгофа) є основним?

- А) переливання тромбоцитарної маси
- Б) введення гемостатиків
- В) глюкокортикоїди
- Г) плазмаферез
- Д) анаболічні гормони

№7. Сірувата гіперпигментація шкіряних покривів характерна для:

- А) множинної мієломи
- Б) гемохроматозу і гемосидерозу
- В) геморагічного васкуліту
- Г) залізодефіцитної анемії
- Д) хронічного мієлолейкозу

№8. Що входить до поняття «сидеропенічний синдром»?

- А) відрижка кислим
- Б) койлоніхія
- В) гіпертрихоз
- Г) макроглюсія
- Д) правильної відповіді немає

№9. Шум плеску і помірна болючість при пальпації кишечника характерні для:

- А) лімфогранулематозу
- Б) еритремії
- В) амілоїдозу (при множинній мієломі)

- Г) некротичної ентеропатії
- Д) правильної відповіді немає

№10. Поверхня нігтьових пластинок типу «пральної дошки» характерна для:

- А) автоімунної гемолітичної анемії
- Б) В12-дефіцитної анемії
- В) залізодефіцитної анемії
- Г) хвороби Міньковського-Шоффара
- Д) серповидноклітинної анемії

№11. Що з нижче перерахованого, зазвичай, виявляється при залізодефіцитній анемії

- А) рівень сироваткового заліза 15,0 мкмоль/л
- Б) знижений показник МСН (середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті)
- В) негативна реакція Грегерсена в калі
- Г) підвищений рівень вільного білірубіну у сироватці
- Д) підвищений рівень ферритину сироватки

№12. Характерними особливостями периферичної крові при хронічному мієлолейкозі у розгорнутій стадії захворювання являються:

- А) збільшення числа лімфоцитів
- Б) лейкопенія
- В) базофільно-еозинофільна асоціація
- Г) поява клітин типу плазмобластів
- Д) тромбоцитопенія

№13. Реакція Кумбса це аглютинація еритроцитів, яких?

- А) вкритих неповними антитілами, в середовищі із желатином
- Б) кролячою сироваткою проти еритроцитів людини
- В) пектинами
- Г) покритих неповними антитілами, за допомогою кролячої сироватки проти імуноглобулінів людини
- Д) правильної відповіді немає

№14. Які клітини крові синтезують імуноглобуліни?

- А) плазмоцити
- Б) гранулоцити
- В) Т-лімфоцити
- Г) тромбоцити
- Д) еритроцити

№15. За допомогою прямої проби Кумбса виявляють:

- А) ревматоїдний фактор
- Б) імунні комплекси при СКВ
- В) С-реактивний білок
- Г) автоімунні неповні антиеритроцитарні антитіла
- Д) наявність парапротеїнів в сироватці

№16. Залізо краще за все всмоктується:

- А) у вигляді ферритину
- Б) у вигляді гемосидерину
- В) у вигляді гему
- Г) в складі фруктів
- Д) різниці немає

№17. При обстеженні у хворого, що не лікувався виявлено 4% ретикулоцитів, це дає вам змогу виключити:

- А) серповидно-клітинну анемію
- Б) хворобу Міньковського-Шоффара
- В) мегалобластну анемію
- Г) спадковий овалоцитоз
- Д) правильної відповіді немає

№18. Яка основна ознака анемії, пов'язаної зі свинцевою інтоксикацією?

- А) гіперхромія еритроцитів
- Б) низький рівень сироваткового заліза
- В) базофільна пунктація еритроцитів
- Г) появлення тілець Жоллі

Д) гіперсегментація нейтрофілів

№19 Скарги на тяжкість в голові і кошмарні сновидіння типічні для:

- А) вираженої анемії
- Б) хронічного мієлолейкозу
- В) еритремії
- Г) амілоїдозу
- Д) правильної відповіді немає

№20. Що свідчить на користь гемолітичної анемії?

- А) високий рівень ретикулоцитів
- Б) низький рівень ретикулоцитів
- В) підвищення прямої фракції білірубіну
- Г) гіпохромний характер анемії
- Д) правильної відповіді немає

№ 21. Для якого явища характерно виявлення гемосидерину в сечі?

- А) для внутрішньоклітинного гемолізу
- Б) для внутрішньосудинного гемолізу
- В) для термінальної стадії ниркової недостатності
- Г) для мієломи Бенс-Джонса
- Д) для В12- дефіцитної анемії

№22. Автоімунний гемоліз може бути симптоматичним і ускладнювати перебіг

- А) лімфопроліферативних захворювань
- Б) подагри
- В) гострої пневмонії
- Г) інфаркту міокарда
- Д) остеопорозу

№23. Що характерно для гемосидерозу?

- А) нормальний рівень сироваткового заліза
- Б) блідість кожних покривів
- В) гломерулонефрит

- Г) ламкість нігтьових пластинок
- Д) підвищений рівень ферритину сироватки

№24. Розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії найбільш часто зустрічається при лікуванні:

- А) нефракційованим гепарином
- Б) еноксапарином
- В) варфарином
- Г) фондапаринуксом (арикстрою)
- Д) надропарином

№25. Який з показників підтверджує наявність ідіопатичної еритремії?

- А) лейкопенія
- Б) зниження кількості тромбоцитів
- В) спленомегалія
- Г) високий рівень еритропоєтину сироватки
- Д) жовтяниця шкірних покривів

№26. Анемія при хронічній нирковій недостатності відноситься до:

- А) анемії хронічних захворювань
- Б) залізодефіцитної анемії
- В) В12-дефіцитної анемії
- Г) гіпопластичної анемії
- Д) правильної відповіді немає

№27. Збільшення та ущільнення печінки спостерігається при:

- А) геморагічному васкуліті
- Б) множинній мієломі
- В) хворобі Вальденстрема
- Г) хронічному мієлолейкозі
- Д) залізодефіцитній анемії

№28. Яка найчастіша причина залізодефіцитної анемії у чоловіків?

- А) крововтрати із шлунково-кишкового тракту
- Б) гломусні пухлини

- В) алкогольний гепатит
- Г) гематологічна форма гломерулонефриту
- Д) рецидивуючі носові кровотечі

№29 Для якого захворювання характерний «лейкемічний провал»?

- А) гострого лейкозу
- Б) лейкемоїдної реакції мієлоїдного типу
- В) лейкемоїдної реакції лімфоїдного типу
- Г) гемосидерозу
- Д) правильної відповіді немає

№30. Анемія Міньковського-Шофара часто асоціюється з

- А) остеопорозом
- Б) коротким мізинцем, «баштовим» черепом
- В) виразковою хворобою
- Г) сечокам'яною хворобою
- Д) полікістозом нирок

№31 Внаслідок чого при проведенні цитостатичної терапії може виникнути гостра серцева недостатність?

- А) медикаментозного міокардиту
- Б) вірусного міокардиту
- В) пневмонії
- Г) амілоїдозу
- Д) гемосидерозу

№32. Характерною ознакою B_{12} – дефіцитної анемії являється:

- А) гіпертромбоцитоз
- Б) лейкоцитоз
- В) прискорена ШОЕ
- Г) високий кольоровий показник
- Д) мікроцитоз

№33. Уповільнення ШОЕ характерно для:

- А) кріоглобулінемії

- Б) еритремії
- В) таласемії
- Г) хвороби Вальденстрема
- Д) множинної мієломи

№34. Яка із клінічних ознак характерна для В12-дефіцитної анемії?

- А) грязно-сірий колір шкіряних покривів
- Б) виражена спленомегалія
- В) макроглоссія
- Г) фунікулярний мієлоз
- Д) підвищений апетит

№35. Рецидивуючий HERPES LABIALIS характерний для:

- А) множинної мієломи
- Б) мегалобластної анемії
- В) хронічного лімфолейкозу
- Г) для залізодефіцитної анемії
- Д) спадкового сфероцитозу

№36. Ярко-багряний язик, атрофія сосочків часто спостерігаються при:

- А) амілоїдозі
- Б) тромбоцитопенії
- В) мегалобластній анемії
- Г) хворобі Гоше
- Д) правильної відповіді немає

№37. Проявом яких з перерахованих нижче захворювань може бути автоімунна гемолітична анемія?

- А) СКВ
- Б) гіпертонічна хвороба
- В) гемохроматоз
- Г) подагра
- Д) остеопороз

№38 На ранніх стадіях еритремії при наявності плеторичного синдрому найбільш ефективним є використання:

- А) систематичних гемексфузій
- Б) комбінованої цитостатичної терапії
- В) вітамінотерапії
- Г) спленектомії
- Д) глюкокортикоїдів

№39. Причиною В12-дефіцитної анемії може бути:

- А) інвазія широким лентецем
- Б) інвазія гострицями
- В) виразкова хвороба шлунка
- Г) довготривалий прийом метотрексату
- Д) атрофічний гастрит

№40. Показниками термінового переливання еритроцитарної маси є:

- А) тахікардія $>100/\text{хв}$
- Б) загроза анемічної коми у осіб похилого віку з В12-дефіцитною анемією
- В) анемія нижча за 90 г/л
- Г) наявність скарг на головокружіння
- Д) виражені трофічні порушення з боку нігтьових пластинок

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ НА ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

• 01 – Г	• 11 – Б	• 21 – Б	• 31 – А	
• 02 – В	• 12 – В	• 22 – А	• 32 – Г	
• 03 – В	• 13 – Г	• 23 – Д	33 – Б	
• 04 – В	• 14 – А	• 24 – А	• 34 – Г	
• 05 – Б	• 15 – Г	• 25 – В	• 35 – В	
• 06 – В	• 16 – В	• 26 – А	• 36 – В	
• 07 – Б	• 17 – В	• 27 – Г	• 37 – А	
• 08 – Б	• 18 – В	• 28 – А	• 38 – А	
• 09 – Г	• 19 – В	• 29 – А	• 39 – А	
• 10 – В	• 20 – А	• 30 – Б	• 40 – Б	

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Анемии. Клиника, диагностика и лечение / Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2013. – 264 с.
2. Анемия хронических заболеваний /Л.В. Козловская, В.В. Рамеев, Н.А. Чеботарева [и др.]. – Врач. – 2006. - №4. – С. 17-20.
3. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология. Справочник. – СПб: Питер, 2006. – 448 с. (Серия «Спутник врача»)
Новикова И.А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И.А. Новикова, С.А. Ходулева. – Минск: Высш. шк., 2013. – 271 с.
4. Бабінець Л.С., Палихата М.В. Методи корекції залізодефіцитної анемії на тлі хронічного панкреатиту в загально-терапевтичній практиці та сімейній медицині // Здоров'я України. – 2017. - №1 (43) – С.78-79.
5. Ватутин Н. Т. Анемия хронического заболевания /Н.Т. Ватутин Н.В. Калинкина, А.С. Смирнова // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. - №279, Серія Медицина, - 2009. – Вип. 18. – С. 46-51.
6. Внутрішня медицина. №3 Т. 1 /За ред. проф. К.М. Амосової. – К.: Медицина, 2008. – С.32-59.
7. Внутрішня медицина: poradnik лікарю загальної практики \За ред. проф. А.С. Свінцицького. – К.; Медицина, 2014. – 974-1019.
8. Гаврилів І.Р. Клініко-діагностичні особливості ураження нервової системи при залізодефіцитній анемії: автореф. Дис. канд. мед. наук: 14.01.15. / І.Р. Гаврилів/. Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2009. – 16.с.
9. Гайдукова С.М., Видоборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія: навч. посіб. Для студентів. – К.: Науковий світ, 2001. – 132 с.
10. Григоренко Е.И. Глобиген при железодефицитной анемии у больных с заболеваниями органов пищеварения / Е.И.Григоренко, М.Я. Киселев // Крымский терапевтический журнал. – 2005. - № 2. – С. 114-120.

11. Гусева С.А. Железодефицитная анемия // Лікування та діагностика. – 2000. - № 2. – С. 25-32.
12. Гусева С. А. Опыт клинического применения препарата Собифор Дурулес для лечения больных, страдающих железодефицитными анемиями // Укр. мед. часопис. – 2000. - № 5-6. – С. 15-17.
13. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. – М.: Нью-тиамед, 1998. - 40 с.
14. Діагностика та лікування захворювань системи крові \А.С. Свінцицький, С.А. Гусева, С.В. Скрипниченко, І.О. Родіонова. – К.; Медкнига, 2011. С. 73-147.
15. Залізодефіцитна анемія: захворювання, яке потребує подальшого вивчення // Здоров'я України. – 2001. - № 9. – С. 18.
16. Леонова Е.В. Патопфизиология системы крови: Учеб. пособие /Е.В. Леонова, А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт. 2-е изд., испр. и доп. – Минск: Высш. шк., 2013. – 144 с.
17. Мазуренко І.К. Консервовані продукти для харчування дітей, хворих на залізодефіцитну анемію / І.К. Мазуренко // Прогресивні техніка і технології харчових виробництв і торгівлі. – 2010. – Вип. 2(12). – С. 443-447
18. Марушко Ю.В., Нагорна К.І. Терапевтичний підхід при поєднанні дисфункції жовчного міхура і сфінктера Одді та залізодефіцитної анемії легкого ступеня у дітей шкільного віку // Сучасна гастроентерологія. - 2016. - № 6. – С. 63-68.
19. Мнушко З.М. Ементация потенційних споживачів лікарських препаратів заліза на підставі даних про поширеність залізодефіцитної анемії /З.М. Мнушко, А.О.Вальдовський // Запорізький медичний журнал.2013. – « 4 (79). – С.21-24
20. Новикова И.А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб пособие / И.А. Новикова, С.А.Худулева. – Минск: Высш. шк., 2013. - 446 с.

21. Охотникова Е. Н. Анемия при хронических заболеваниях. /Е. Н. Охотникова, Е.В. Поночевная // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. - № 5/6. – С. 22-24.
22. Патология: Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. — М.: ГЭОТАР МЕД, 2002. — 960 с.
23. Пауков В.С., Литвицкий П.Ф. Патология: Учебник. – М.: Медицина, 2004. – 400 с.
24. Передерій В.Г., Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини. В 3-х томах. Том 2. «Нова книга», 2009. - С.34-69.
25. Руководство по общей патологии. Под ред. Н.К. Хитрова, Д.С. Саркисова, М.А. Пальцева. – М.: «Медицина», 1999. – 728 с.
26. Третьяк Н.М. Гематология. Академичний підручник. – К.: Зовнішня торгівля, 2005. – 240 с.
27. Уніфікований клінічний протокол надання первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: залізодефіцитна анемія. – 46 с. (Наказ МОЗ України № 709 від 02.11.2015 р.)
28. Фадеенко, Кушнир И.Э. Лечение железодефицитной анемии: клиническая эффективность и безопасность «Тардиферона» *(по результатам многоцентрового исследования в Украине)* // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 5 (49). – С. 74-80.
29. Фиясь А.Т. Основы клинической гематологии: учеб. Пособие / А.Т.Фиясь, И.Р., Ерш. – Минск: высш. шк., 2013. - 271 с.
30. Харальд Темл. Атлас по гематологии: практическое пособие по морфологической и клинической диагностике, / Темл Харальд, Д. Хайнц, Т. Хаферлах, В.С. Камышников / 2010. - 207 с. МЕДпресс-информ
31. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Проблемні питання харчування дітей раннього віку та шляхи їх вирішення // Укр. мед. часопис. – 2016. - № 2 (112). С. 68-69.

32. Complimentary feeding and the control of iron deficiency anemia in the Newly Independent States. Presentation by WNO at WNO/UNISEF Consultation.

33. Castelo-Branco C. et al. Poster at 12th World Congress on the menopause, Madrid, 2008.

34. De Andrade Cairo R.S., Rodrigues Silva I., Carneiro Bustani N., Ferreira Margues C.D. Iron deficiency anemia in adolescents a literature review // Nutr.Hosp. – 2014. – Vol. 29 (6). – P. 1240 – 1249. doi: 10. 3305/nh. 2014.29.6.7245. Review: PMID:24972460.

35. Oral Iron for Anemia: A Review the Clinical Effectiveness Cost-effectiveness and Guidelines Rapid Response Report: Summary with critical appraisal // Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; [2016] [https // www. Cadth.ca/sites/default/files/pdf/jan-2016/RC0735%20Oral%20Iron%20Final.pdf](https://www.Cadth.ca/sites/default/files/pdf/jan-2016/RC0735%20Oral%20Iron%20Final.pdf).