

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

“Затверджено”
на засіданні кафедри
внутрішньої медицини №1
Завідувач кафедри
Професор Скрипник І.М.

Протокол № 2 від 15.09.2016 р.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Сучасна практика внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Ведення пацієнтів з основними симптомами та синдромами в гематологічній клініці
<i>Тема заняття</i>	Ведення пацієнта з анемією. Ведення пацієнта з кровоточивістю Ведення пацієнта з лімфаденопатією та лейкоцитозом
<i>Курс</i>	VI
<i>Факультет</i>	Медичний № 2

Полтава 2016 р.

I. Актуальність проблеми

Анемія є дуже частим гематологічним симптомом при найрізноманітніших захворюваннях (захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок, колагенози, інфекційні та паразитарні захворювання, злоякісні новоутворення, акушерська та гінекологічна патологія, ряд ендокринних захворювань, ряд вроджених та придбаних захворювання дітей раннього віку, різні інтоксикації і т.д.).

Лейкози (лейкемії) – злоякісні пухлини кровотворної тканини з первинною локалізацією в кістковому мозку і наступною дисемінацією в периферичну кров, селезінку, лімфатичні вузли та інші органи.

До пухлин імунної системи відносять лімфогранулематоз (хворобу Ходжкіна) та лімфоцитарні (неходжкінські) лімфоми. Лімфоми розвиваються в лімфатичних вузлах або в лімфоїдних тканинах паренхиматозних органів. Лімфогранулематоз зустрічається з частотою 3-4 випадків на 100 000 населення в рік. Чоловіки хворіють частіше (60-70% випадків). Середній вік хворих при лімфогранулематозі - 32 роки, при решті форм лімфом - 42 роки.

II. Учебні цілі.

- Аналізувати поширеність різних видів анемії
- Класифікувати анемії, лейкемії та аналізувати їх типову клінічну картину.
- Ознайомити студентів із додатковими методами обстеження, що

використовуються при анеміях, лейкозах показаннями до їх застосування, методикою проведення, діагностичною цінністю кожного з них.

- Навчити студентів самостійно трактувати результати проведених досліджень.
- Скласти індивідуальну схему діагностичного пошуку, визначити та

запропонувати необхідний об'єм та послідовність методів обстеження пацієнтів з різними видами анемії, лейкозів

- Провести диференціальну діагностику та обґрунтувати клінічний діагноз.
- Знати принципи лікування, реабілітації та профілактики різних видів анемії, лейкозів

III. Базовий рівень підготовки

№п/п	Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1.	Нормальна анатомія	Знати будову гемопоетичних органів (печінка, селезінка, кістковий мозок), їх кровопостачання та іннервацію, а також їх топографію.
2.	Гістологія	Мати уяву про клітинну будову органів гемопоезу – печінки, селезінки, кісткового мозку; морфологічні характеристики клітин еритроциту різних класів та зрілих еритроцитів, в нормі та при різних видах анемії.
3.	Біохімія людини	Мати уяву про обмін заліза, вітамінів В9 та В12, їх роль в гемопоезі та негемопоетичні функції; знати етапи синтезу гемоглобіну, а також етапи його деградації та метаболізм білірубину.
4.	Нормальна фізіологія	Знати нейроендокринні механізми регуляції процесу гемопоезу.
5.	Патологічна фізіологія	Мати уяву про анемію; знати етіопатогенетичну класифікацію анемії, а також класифікації за морфологічними характеристиками еритроцитів та регенераторною здатністю кісткового мозку; основні лабораторні характеристики різних видів

		анемій.
6.	Фармакологія	Знати механізм дії, покази та протипокази основних лікарських засобів, які використовуються в лікуванні різних видів анемії, лейкозів та вміти їх виписувати в формі рецептів.
8.	Пропедевтична терапія	Демонструвати навички та вміння з обстеження пацієнтів з анемією, лейкозом (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивне обстеження шкіри, лімфатичних вузлів, дихальної, серцево-судинної, сечовидільної систем, шлунково-кишкового тракту; вміти аналізувати дані додаткових методів обстеження)
9.	Внутрішньопредметна інтеграція	Знати диференційні ознаки анемії між собою та іншими захворюваннями. Вміти проводити діагностику анемії, лейкозів

IV. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття.

4.1. Теоретичні питання до заняття:

1. Які класифікації анемії, лейкозів ви знаєте?
2. Які існують етіопатогенетичні форми анемії, лейкозів?
3. Які основні причини залізодефіцитної анемії?
4. Які основні симптоми сидеропенічного синдрому?
5. Охарактеризуйте анемічний синдром.
6. Перечисліть зміни в загальному аналізі крові та при біохімічному дослідженні крові у хворих на залізодефіцитну анемію, різні типи лейкозів.
7. Вкажіть еволюцію клінічних та лабораторних змін при залізодефіцитній анемії?
8. З якими анеміями слід диференціювати залізодефіцитну анемію?
9. На які показники слід орієнтуватись під час лікування залізодефіцитної анемії?
10. Які основні причини дефіциту вітаміну В12?
11. Дайте клініко – лабораторну характеристику вітамін В12-дефіцитної анемії.
12. Схема лікування В12 – дефіцитної анемії?
13. Проведіть диференційну діагностику анемії, лейкозів
14. Перелічіть основні етіопатогенетичні види гемолітичних анемії.
15. Дайте загальну клініко – лабораторну характеристику гемолітичної анемії та виділіть відмінності клінічної картини у хворих з внутрішньосудинним та внутрішньоклітинним видами гемолізу.
16. Назвіть лабораторні особливості хвороби Мінковського – Шофара, аутоімунних анемії.
17. Суть прямої та непрямой проб Кумбса.
18. Перечисліть основні причини апластичної анемії.
19. Дайте клінічну та лабораторну характеристику апластичної анемії з вказанням особливостей спадкових форм.
20. Проведіть диференційну діагностику апластичної анемії з вітамін В12 – дефіцитною анемією, мієлодиспластичним синдромом.
21. Основні підходи до лікування апластичної анемії та лікарські засоби.

4.3. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

1. Обстеження хворих тематичного профілю з виявленням ймовірних симптомів анемічного, сидеропенічного, жовтяничного синдромів, а також ознак ураження ШКТ, неврологічних проявів за допомогою збору скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження

(закріплення попередньо вивчених практичних навичок).

2. Провести диференціальну діагностику анемії різних генезів.
3. Трактувати отримані дані ЗАК, біохімічних досліджень крові (в тому числі показників обміну заліза, білірубінового обміну) ЕКГ.
4. Узагальнити всі отримані результати об'єктивного та додаткового обстеження хворого та призначити адекватну терапію з урахуванням виду анемії, лейкозу.

Визначення: Анемії – це клінічний синдром, які характеризуються зменшенням концентрації гемоглобіну та еритроцитів у одиниці об'єму крові.

Класифікація: Найпоширенішою є етіопатогенетична класифікація анемії (І.А.Касирський, Г.А.Алексєєв, 1970). Згідно неї всі анемії поділяють на:

1. Анемії внаслідок порушення кровотворення
2. Анемії постгеморагічні
3. Анемії внаслідок підвищеного кроворуйнування

Залізодефіцитні анемії

Метаболізм заліза в організмі. Залізо в організм людини надходить із харчовими продуктами. Найкраще воно засвоюється із продуктів тваринного походження, що містять гемінове залізо -- це м'ясні та кров'яні вироби. Гемове залізо із м'яса (двохвалентне) всмоктується краще, ніж гемосидерин (тріохвалентне) із печінки. Слід враховувати не стільки вміст заліза в продукті, скільки його здатність всмоктуватися. У формі гема всмоктується 25—30%, із інших тваринних продуктів (яйця, риба) — менше 10—15%, а із рослинних (зелень, яблука, бобові, рис, чорнослив) всмоктується лише 3—5% того заліза, що в них міститься.

Кислотність шлунка майже не впливає на засвоєння гемового заліза, оскільки гемовий комплекс всмоктується клітинами слизової оболонки кишечника у вигляді цілого металопорфірину без попереднього вивільнення заліза. Кисле середовище шлунка є необхідною умовою всмоктування негемового заліза для переведення його в розчинну форму і відновлення до двухвалентної форми. Всмоктування заліза відбувається в тонкому кишечнику, максимально — у дванадцятипалій кишці і на початку порожнистої кишки.

У крові та лімфі залізо з'єднується з білком, який називається трансферин. Трансферин зв'язує 2 молекули: одна молекула заліза виділяється для еритробластів, інша — для утворення запасу заліза в печінці.

Накопичення заліза відбувається у вигляді феритину та гемосидерину в депо: печінка, селезінка, кістковий мозок.

Біологічно активні сполуки заліза поділяються на гемову та негемову групи: до першої відносяться цитохроми, гемоглобін, міоглобін, пероксидаза та каталаза; до другої — дихальні ферменти типу залізофлавопротеїдів, трансферинів (сидерофілін), залізоаскорбінова кислота та ін.

Загальна кількість заліза в організмі — 4,0—4,5 г, у т.ч. 2,6 г - у складі гемоглобіну; 0,4 г — міоглобіну та 1,5 г у вигляді запасного в складі феритину та гемосидерину.

Втрати заліза в нормі відбуваються з сечею, калом, злущеним епітелієм кишечника та шкіри, потом, волоссям, нігтями і становить 1 мг на добу. Жінки дітородного віку втрачають залізо при менструальних кровотечах, вагітності, пологах, лактації. Організм тільки незначною мірою може регулювати надходження заліза із їжі та абсолютно не контролює його витрати.

Діагностика. Діагностика ЗДА досить проста і проводиться у два етапи:

1. Довести дефіцит заліза;
2. Виявити його причину.

Перший етап. В аналізі крові визначається гіпохромна (КП < 0,85), гіпорегенераторна анемія, морфологічно виявляється гіпохромія еритроцитів, мікроцитоз. Підвищення кількості ретикулоцитів можливе, якщо напередодні хворий вже приймав препарати заліза або переніс масивну крововтрату. Характерним для ЗДА є зниження середнього об'єму еритроцитів та середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті.

Кількість тромбоцитів у межах норми, тромбоцитоз спостерігається після масивної

крововтрати, помірна тромбоцитопенія (внаслідок гіпорегенераторного стану кісткового мозку), пов'язана з дефіцитом заліза.

Лабораторні дослідження

а. Загальний аналіз крові з ретикулоцитами і тромбоцитами. Кількість гемоглобіна понижена.

Кількість еритроцитів в межах норми або понижено. Колірний показник зазвичай низький (буває нижчим 0,5). Визначається гіпохромія, анізоцитоз, поїкілоцитоз. Ретикулоцити в нормі або понижені, що указує на недостатню функцію кісткового мозку. Тому анемія за колірним показником гіпохромна, а за функцією кісткового мозку гіпорегенераторна. Необхідно звернути увагу, що ретикулоцити потрібно визначати до призначення препаратів заліза. Кількість тромбоцитів частіше нормальна або понижена. Лейкоцити в межах норми або понижені за рахунок нейтрофілів. Лейкопенія і нейтропенія, а також помірна тромбоцитопенія є віддзеркаленням гіпорегенераторного стану кровотворного кісткового мозку. ШОЕ - трохи прискорена або в межах норми.

б. Визначення заліза в сироватці. Звернемо увагу, що часто цей показник буває завищений, тому даному дослідженню можна довіряти при дотриманні ряду умов: 1) не можна досліджувати у хворого, який отримував до цього за 4-5 днів хоч би одну пігулку препарату, що містить залізо, 2) мати спеціально підготовлені пробірки для визначення заліза в сироватці крові.

с. Визначення залізов'язуючої здатності сироватки. Вона вимірюється кількістю заліза, яке може бути зв'язане 100 мл або 1 л сироватки. У нормі вона складає 250-400 мкг% (45-72 мкмоль/л). При залізодефіцитній анемії загальна залізов'язуюча здатність сироватки підвищується. У деяких хворих вона залишається нормальною.

д. Визначення заліза в запасах за допомогою десфералової проби (десферал - комплексон, що вибірково виводить з організму залізо). Хворому дають 500 міліграм десфералу і визначають залізо в добовій сечі. У нормі виділяється 0,6-1,3 міліграм заліза протягом доби. При залізодефіцитній анемії - 0,2-0,4 міліграм.

е. Визначення рівню феритину – найнадійніший метод діагностики залізодефіцитного стану. При залізодефіцитній анемії спостерігається знижений вміст феритину (< 12 нг/мл)

Діагноз ставиться на підставі клінічних даних і даних лабораторних досліджень. При постановці діагнозу необхідно встановити причину, тобто патогенез анемії. Для цього потрібно виключити крововтрату (не залежно від статі). Неодноразово досліджувати кал на приховану кров після 3-х денної підготовки (не вживати в їжі м'ясо, не чистити напередодні зуби) і на яйця глистів. Досліджувати шлунок і кишечник, включаючи ФГКС, іригоскопію, ректороманоскопію, рентгеноскопію. Якщо хворий отримував тривало препарати заліза без позитивного ефекту, то рекомендується досліджувати всмоктування за допомогою радіоактивного заліза.

Лікування починається з дієти. Вона повинна включати значну кількість м'яса і печінки, оскільки найбільша кількість заліза засвоюється саме з цих продуктів. При цьому, не слід призначати сиру або напівсиру печінку (як це часто призначають), оскільки залізо термостабільний елемент і добре зберігається в смаженому або вареному продукті. Необхідно звернути увагу на нераціональність надмірного вживання моркви і інших каротинвмісних овочів і фруктів, оскільки при дефіциті заліза можливе порушення обміну каротину і порушення засвоєння заліза, що позначається на ефективності лікування. Проте, всмоктування харчового заліза при залізодефіцитній анемії обмежене, тому вилікувати тільки продуктами харчування, що містять залізо, неможливо. Основним методом лікування є застосування сольових препаратів заліза, до того ж засвоєння з них в 15-20 разів більше, ніж з їжі. Переливання крові, еритромаси не повинні застосовуватися без спеціальних показань. Перш за все це пов'язано з можливістю зараження хворого сироватковим гепатитом, інфекційним мононуклеозом, СНІДом, імунізацією організму, а у жінок опинитися надалі причиною викиднів, мертвонароджених, гемолітичної хвороби новонародженого. Підвищення гемоглобіну після гемотрансфузій тимчасове і повторна утилізація заліза, що міститься в перелитій крові, значно більш обмежена, ніж при використанні лікарського заліза. Не показані гемотрансфузії при гемоглобіні 80-90 г/л, оскільки при даному рівні забезпечується задовільна якість життя хворих (анемічні симптоми з'являються при НЬ 60-

70 г/л. За життєвими показами гемотрансфузії проводяться при: зниженні гемоглобіну до 60 г/л і нижче, при необхідності операції, при виражених гемодинамічних порушеннях, пов'язаних з анемією. Необхідно підкреслити, що гемотрансфузії вагітним жінкам слід застосовувати також тільки за життєвими показами. Вважається нераціональним шаблонне призначення при залізодефіцитній анемії препаратів, нібито сприяючих кровотворенню, таких як антiанемін, сирепар, вітамін В12, вітаміни В1, В6, фолієва кислота. Основним є лікування препаратами заліза до повної нормалізації рівня феритину.

Перевагу надають препаратам для прийому всередину, ніж для парентерального введення, оскільки побічні дії останніх виникають значно частіше і протікають набагато важче. З препаратів заліза всередину потрібно вибирати найбільш ефективні і краще переносимі сульфатні форми заліза. До них відноситься ферроплекс (Угорщина), який в складі має аскорбінову кислоту. Призначається по 2 драже 3 рази на добу, максимально 8-9 драже; конферон (Угорщина) з Янтарною кислотою, призначається по 1 -2 капсули, максимальні 6 капсул в добу; феррамід з нікотиною кислотою - по 3-4 пігулки 3 рази на добу, запивати аскорбіною кислотою. Добре переносимі препарати пролонгованої дії - ферроградумент (Югославія), по 1 -2 пігулки в день за 30 мін до їжі; тардіферрон (Швейцарія) по 1-2 пігулки в день під час їжі. З цих препаратів залізо звільняється поволі і засвоюється майже повністю.

В-12 дефіцитні анемії (мегалобластні анемії)

Термін мегалобластні анемії охоплює анемії, зумовлені порушенням синтезу ДНК та РНК в еритроїдних клітинах, що супроводжується мегалобластичним типом еритропоезу. Є як спадкові, так і набуті форми мегалобластних анемії. Основними нозологічними одиницями у цій групі є В₁₂-дефіцитна та фолієво-дефіцитна анемії; комбінований дефіцит цианокобаламіну і фолієвої кислоти спостерігається при синдромі порушеного всмоктування в кишечнику.

Клініка. Захворювання розвивається поступово. Для В₁₂-дефіцитної анемії характерна триада синдромів:

- **анемічний синдром:** загальна слабкість, задишка при фізичному навантаженні, блідість шкіри з характерним цитриновим відтінком, іктеричність склер, збільшення розмірів селезінки.

- **ураження органів травного тракту:** зниження апетиту, відраза до м'яса, гентеровський язик (у першій фазі яскраво-червоний, болючий, пізніше – гладкий, глянцевий), атрофія слизової шлунка, розлади стільця.

- **неврологічний синдром:** фунікулярний мієлоз бокових або задніх стовпів спинного мозку (наслідок демієлінізації) – порушення чутливості, парестезії, затруднення при ходьбі, спастичний спіральний параліч (бокові стовпи), псевдотабес (задні стовпи), може бути втрата пам'яті, депресія.

Анемія найчастіше спостерігається у людей зрілого та похилого віку, частіше у жінок. Захворювання розвивається повільно, тому субклінічний період його може бути тривалим і важко діагностується. Хворі скаржаться на слабкість, запаморочення, мерехтіння «мушок» перед очима, серцебиття та задишку при фізичному навантаженні. Одними з перших з'являються скарги з боку органів травлення: відсутність апетиту, відраза до деяких харчових продуктів (м'ясо, хліб), нудота, біль і печія в язичку, слизовий оболонці ясен, губ, прямої кишки, тупий біль в епігастрії після прийому їжі, відрижка, нерегулярний стул, коли пронос змінюється на закрепи. Діагностичне значення мають ознаки порушення чутливості за типом парестезій: слабкість у ногах, відчуття холоду, «ватних ніг», повзання «мурашок», оніміння, іноді біль у кінцівках і по ходу нервів.

Шкіра та слизові оболонки бліді, часто субіктеричні за рахунок гемолізу мегалоцитів. Як правило, спостерігається одутлість обличчя, набряк ніг. Геморагічних проявів немає. Периферичні лімфовузли не збільшені. Пульс прискорений за рахунок компенсаторної тахікардії. Прослуховується систолічний шум «дзиги» над усіма класичними точками аускультатії. З часом, за рахунок розвитку анемічної міокардіодистрофії, межі серця розширюються, систолічний шум визначається на верхівці і в точці Боткіна, може розвинути недостатність кровообігу. З боку органів дихання особливостей немає. Язик яскраво червоний, гладенький, блискучий, наче покритий лаком, внаслідок запалення та

атрофії слизової оболонки. Цей симптом називають глосит Гунтера (Хантера). Аналогічні процеси відбуваються на слизовій оболонці порожнини рота, горла, глотки. Живіт часто вздутий, болючий в епігастральній області. В деяких випадках печінка та селезінка збільшені.

Особливістю клінічної картини є характерна неврологічна симптоматика, в основі якої - фунікулярний мієлоз бокових та задніх стовпів спинного мозку внаслідок демієлінізації та наступних дегенеративних змін нервових волокон у спинному мозку та периферичних нервах. У хворих, у яких переважають зміни в задніх стовпах, розвивається картина псевдотабеса: втрата глибокої та вібраційної чутливості, сенсорна атаксія, утруднення при ходьбі, дисфункція тазових органів за типом нетримання, зниження сухожильних рефлексів (аж до повної арефлексії), атрофія м'язів нижніх кінцівок, але больова чутливість зберігається. Якщо ж переважає ураження бокових стовпів, то виникає картина спастичного спинального паралічу: нижній спастичний паразет із підвищенням тону, підвищеними рефlekсами і клонусами, позитивними патологічними рефlekсами, дисфункція тазових органів за типом затримки. Іноді спостерігаються порушення окремих периферичних та черепних нервів, а також порушення психіки: порушення пам'яті, галюцинації, психози з депресивними чи маніакальними станами. Може мати місце емоційна неврівноваженість, дратівливість, агресивність.

Діагностика. Вирішальне значення у діагностиці має дослідження крові та кісткового мозку. В аналізі крові виявляється гіперхромна (кількість еритроцитів знижується більшою мірою, ніж рівень гемоглобіну, кольоровий показник завжди більше 1, вміст гемоглобіну в кожному еритроциті перевищує норму) гіпорегенераторна анемія, тромбоцитопенія та лейкопенія за рахунок нейтропенії. Слід зазначити, що тромбоцитопенія та нейтропенія не досягають критичних значень, за якими починаються клінічні прояви геморагічного чи інфекційного синдромів. Виявляються еритроцити, збільшені за розмірами (макроцити), і мегалоцити овальної форми без просвітлення в центрі, а також еритроцити, що містять тільця Жолі та кільця Кебота.

Для анемії характерним є зрушення вправо нейтрофільних гранулоцитів із появою гігантських сегментоядерних нейтрофілів та гіперсегментацією ядер. Можливість ретикулоцитозу в аналізі крові зумовлюється попереднім лікуванням з використанням вітаміну В₁₂ і є позитивною прогностичною та верифікаційною ознакою.

Діагноз В₁₂-дефіцитної анемії встановлюється на підставі результатів дослідження кісткового мозку. В мієлограмі при нормальній клітинності кісткового мозку спостерігається виразна гіперплазія червоного паростка, в основному за рахунок базофільних мегалоцитів. Еритропоєз здійснюється за мегалобластичним типом. Характерною особливістю клітин мегалобластного ряду є рання гемоглобінізація цитоплазми та затримка визрівання ядра із збереженням його ніжної сітчастої структури. Порушення визрівання властиве і мегакаріоцитам.

У хворих спостерігається підвищене руйнування мегалоцитів у кістковому мозку та у периферичній крові, наслідком чого є підвищення білірубіну за рахунок непрямой фракції, уробілінурія, плейохромія жовчі та калу.

Під час лікування внаслідок швидкої утилізації рівень заліза зменшується.

У спеціалізованих лабораторіях можна визначити рівень ціанокобаламіна в сироватці крові (нормальний вміст 200-1000 нг/мл, при дефіциті знижується до 10—150 нг/мл), оцінити його всмоктування, активність гастромукопротеїну, виявити антитіла до нього та підвищене виділення метилмалонової кислоти з сечею після навантаження гістидіном.

Для визначення причини анемії проводиться фіброгастроскопія з обов'язковою біопсією фундальної частини шлунка. У випадку хвороби Аддісона-Бірмера характерні атрофічні зміни слизової шлунка та гістамінрезистентна ахілія при аналізі шлункового соку. Для виключення інших причин показане виконання фіброколоноскопії, копрограми, аналізу кала на яйця глист, максимально повний пошук онкологічних захворювань усіх органів.

Диференційна діагностика. Диференційна діагностика проводиться з фолієво-дефіцитною та іншими анеміями.

Дефіцит фолієвої кислоти спостерігається не так часто і лише за певних обставин

(недостатнє надходження у недоношених дітей, одноманітне вигодовування порошковим чи козиным молоком, порушення всмоктування при проносах, кишкових інфекціях, внаслідок резекції тонкої кишки, при синдромі сліпої петлі, алкоголізмі, вживання ліків, які є аналогами чи антагоністами фолієвої кислоти: дифеніл, гексамідин, фенобарбітал, аміноптерін, метотрексат, цитозар, підвищення потреби в період росту, вагітності при хронічних гемолітичних анеміях), частіше в молодому віці, не супроводжується атрофією слизової оболонки шлунка та фунікулярним мієлозом. Зміни периферичної крові і кісткового мозку при обох типах анемій дуже схожі.

Діагностичне значення має визначення рівня фолієвої кислоти, який при фолієводефіцитній анемії знижується спочатку в сироватці крові (норма 5—6 мг/мл), а потім і в еритроцитах (норма 160—640 мг/мл). Касс (1976 р.) запропонував використовувати фарбування кісткового мозку аліزاریном червоним. При цьому зафарбовуються мегалобласти, що утворюються при дефіциті вітаміну В₁₂, а не фолієвої кислоти. Це є важливим диференційно-діагностичним тестом. Підвищене виділення з сечею після навантаження гістідіном форміміноглутамінової кислоти (норма до 2 мг/год.) та метилмалонової кислоти (норма 0,6—4,7 мг/добу) не вважається патогномонічним для дефіциту фолієвої кислоти, оскільки може також підвищуватися при дефіциті вітаміну В₁₂, туберкульозі, тиреотоксикозі тощо. Ретикулоцитарна криза виникає тільки після призначення фолієвої кислоти, а не ціанокобаламіна.

Субіктеричність шкіри та слизових оболонок, підтверджені лабораторними ознаками гемолітичної жовтяниці, спонукають проводити диференційний діагноз із гемолітичними анеміями. Наявність неврологічного та диспепсичного синдромів, гіперхромність анемії, мегалоцитоз, а основне відсутність ретикулоцитозу, специфіка мієлограми дозволяють підтвердити анемію.

Для хвороби Маркіафави-Мікелі характерні внутрішньосудинний гемоліз із гемосидеринурією, анемія має нормохромний чи гіпохромний характер. Позитивні сахарозний і кислотний тести.

Панцитопенія в аналізі крові спонукає до проведення диференційної діагностики з гіпо- та апластичними анеміями. Незважаючи на панцитопенію в гемограмі, при В₁₂-дефіцитній анемії, на відміну від гіпо-, апластичних анемій, ніколи не спостерігається геморагічний та виразково-некротичний синдром. Нормальна клітинність мієлограми дозволяє остаточно відокремити В₁₂-дефіцитну анемію від гіпо-, апластичних анемій.

Певні труднощі виникають при диференційній діагностиці з гострою еритромієлолейкемією, оскільки бластні клітини нагадують мегалобласти. В клінічній картині можуть визначатися притаманні лейкомії симптоми: пропасниця, осалгія, геморагічний синдром. Діагноз еритромієлолейкемії ставиться на підставі гіперплазії кісткового мозку та надлишку бластів у мієлограмі, відсутності ознак дозрівання і відсутності ефекту від лікування вітаміном В₁₂ (відсутність ретикулоцитарної кризи).

Дефіцит цинку є поширеним мікроелементозом, що може зумовити виникнення анемії з мегалобластним кровотворенням та ознаками гемолізу, оскільки цинк впливає на процеси синтезу ДНК і РНК. Клінічними ознаками дефіциту цинку є апатія, депресія, подразливість, емоційна нестабільність, тремор, атаксія, запальні процеси слизової оболонки ротової порожнини, гіпогевзія (зниження смакової чутливості), дисгевзія (спотворення смаку), геофагія, анорексія, діарея, гемералопія (порушення адаптації до темряви), алопеція, порушення росту, гіпогонадізм, олігоспермія. Діагноз підтверджують визначенням рівня цинку в плазмі крові та його екскрецію з сечею (норма - 1 мкмоль/добу).

Лікування. Лікування починається тільки після дослідження кісткового мозку, оскільки навіть одна ін'єкція вітаміну В₁₂ може зумовити трансформацію мегалобластного кровотворення в нормобластне, що зведе нанівець інформативність дослідження. Терапія проводиться препаратами вітаміну В₁₂ (ціанокобаламін чи оксикобаламін). Ціанокобаламін вводять внутрі-шньом'язово по 500—1000 мкг/добу щодня 7—10 днів, потім дозу зменшують удвічі і продовжують лікування ще 7—10 днів. З 14—20 дня переходять на введення препарату

через день по 500 мкг протягом 4-6 тижнів. Більш активно засвоюється організмом оксикобаламін, який призначають по 500—1000 мкг через день або щоденно.

Критерієм ефективності лікування є визначення ретикулоцитарної кризи на 7—10 день курсу, приріст гемоглобіну та кількості еритроцитів, починаючи з другого тижня лікування, і поступове досягнення повної клініко-гематологічної ремісії через 3-4 тижні від початку лікування. Після курсу лікування призначають закріплюючу терапію: цианокобаламін по 500 мкг 1 раз на тиждень протягом 2 місяців, потім постійно двічі на місяць по 500 мкг. Призначати фолієву кислоту та інші вітаміни групи В недоцільно. Переливання еритроцитної маси не є патогенетичне обґрунтованими і проводяться лише за життєвими показами.

При фунікулярному мієлозі дози цианокобаламіна збільшують до 1000 мкг на кожне введення щодня у поєднанні з коферментом (3-кобамідом (500 мкг 1 раз на добу), який бере участь у метаболізмі жирних кислот і поліпшує функціонування спинного мозку та нервових волокон, аж до зникнення клініки фунікулярного мієлозу. Фолієва кислота при фунікулярному мієлозі протипоказана, оскільки може посилити неврологічну симптоматику. У випадку перніціозної коми, яка трапляється досить рідко, показано переливання еритроцитарної маси і введення великих доз (до 1000 мкг) цианокобаламіну. Одночасно проводиться лікування захворювання, що спричинило анемію.

Лікування препаратами цианокобаламіну зумовлює швидку та стійку ремісію. Відсутність ефекту свідчить про неправильний діагноз.

Гемобластоз - пухлина кровотворної тканини

ЛЕЙКОЗ - гемобластоз, що первинно виникає в червоному кістковому мозку.

Розподіл лейкозу на гострий і хронічний визначається морфологічним складом пухлинних клітин.

Гострий лейкоз – це пухлина з бластів (перші 4 класи кровотворення).

Хронічний лейкоз – це пухлина із зрілих і дозріваючих клітин (V, VI класи кровотворення).

Гострий лейкоз ніколи не переходить в хронічний. Пухлини назавжди втратили здатність до диференціації

Етіологія, патогенез. Причиною виникнення лейкозу можуть бути порушення складу і структури хромосомного апарату, спадково обумовлені або придбані під впливом мутагенних чинників (іонізуюча радіація, хіміотерапія, хімічні мутагени, вживання цитостатиків - імуран, циклофосфан, лейкаран).

При будь-якому лейкозі відбувається розселення по організму клона клітин-нащадків однієї клітини, що спочатку мутувала. Нестабільність генотипу злоякісних клітин при лейкозі обумовлює появу в первинному пухлинному клоні нових клонів, серед яких в процесі життєдіяльності організму, а також під впливом лікувальних засобів "відбираються" самі автономні клони. Цим феноменом пояснюється прогресивність перебігу лейкозу, відход з-під контролю цитостатиків.

Стадії лейкозів:

1. Початкова (оцінюється ретроспективно)
 2. Виражених клініко-гематологічних проявів:
 - I. гострий період (атака) – від моменту діагностики до виходу хворого в клініко-гематологічну ремісію.
 - II. Клініко-гематологічна ремісія:
 - повна – відсутність клініки, нормальний загальний аналіз крові, нормальний кістковий мозок + відсутні мутантні клітини в пункті кісткового мозку;
 - неповна
 3. Рецидив (60-70% хворих)
 4. Термінальний період (період ускладнень).
- Морфологічні (цитохімічні) форми:*
1. лімфобластний

2. мієлобластний.

Лейкоз гострий

Клініка:

I. Початкова стадія, з неспецифічними скаргами (астено-вегетативний синдром, «маски» ангіни, гінгівіту, ГРВІ, ревматизму. Вже є характерні зміни в аналізі крові.

II. Клінічних проявів:

1. гіперпластичний синдром (пухлинного росту) – оссалгії, стерналгія;
2. лейкемічна інфільтрація: збільшення лімфатичних вузлів (безболісні, щільноеластичні, рухливі, не пов'язані з осередком інфекції), гепато-спленомегалія, інфільтрація ясен, мигдаликів, нейролейкемія;
3. лейкемічна інтоксикація: лихоманка без інфекційного агента, прогресуюча втрата ваги, відсутність апетиту, нудота, загальна слабкість);
4. гіпоксичний (анемічний) синдром: блідість, сонливість, задишка, запаморочення;
5. геморагічний (тромбоцитопенічний) за петехіально-плямистим типом, синці, носові, шлунково-кишкові, внутрішньомозкові кровотечі;
6. інфекційний (нейтропенічний): інфекції ротової порожнини, верхніх дихальних шляхів (стоматит, гінгівіт, ангіна, фарингіт), пневмонії, ентеропатії, сепсис виразково-некротичного характеру.

Клінічні варіанти:

- анемічний;
- виразково-некротичний;
- геморагічний;
- септичний;
- гепато-лієнальний;
- туморозний;
- змішаний.

III. Термінальна стадія, ускладнення:

- виражена ендогенна інтоксикація (кахектичні, дистрофічні зміни органів і тканин);
- токсичний гепатит, нефрит, міокардіодистрофія;
- профузні кровотечі, крововиливи в головний мозок;
- інфекційні ускладнення;
- ентеропатії (перфорації, кровотечі);
- синдром лізису пухлини при лікуванні цитостатиками з розвитком гострої ниркової недостатності.

У дорослих частіше зустрічається мієлобластний лейкоз, який супроводжується вираженою інтоксикацією, підвищенням температури тіла. На початку захворювання печінка і селезінка звичайно нормальних розмірів, лімфатичні вузли не збільшені, разом з тим нерідко зустрічається панцитопенія.

Гострий лімфобластний лейкоз частіше зустрічається у дітей. Як правило, із самого початку перебігає з лімфоаденопатією, збільшенням селезінки, оссалгіями. В крові спочатку може відмічатись лише помірна нормохромная анемія, лейкопенія, але в кістковому мозку - тотальний бластоз.

Діагностика гострого лейкозу

1. загальний аналіз крові: бласти в складі лейкоцитарної формули
лейкемічний провал
панцитопенія
збільшення ШОЕ
2. стернальна пункція:
 - бласти більше 20%
 - редукція еритроцитарного, гранулоцитарного, мегакаріоцитарного паростків

кровотворення

3. цитохімічне дослідження бластів.
4. імунотипівання: виявлення поверхневих антигенів на бластних клітинах методом проточної цитофотометрії.
5. цитогенетичний аналіз для виявлення мутацій в бластах.
6. трепанобіопсія – для оцінки стану кісткового мозку та стромы – сполучної тканини, що його оточує.

Лікування. При гострому лейкозі показана термінова госпіталізація.

1. Програмність лікування: Застосовують комбіноване введення цитостатиків для пригнічення поліклонового росту пухлини та досягнення ремісії.
2. Етапність лікування:
 - індукція ремісії – проводиться в перший гострий період;
 - консолідація ремісії – поліхіміотерапія проводиться в період ремісії;
 - підтримуюче цитостатичне лікування з періодами реконсолідації 2 рази/рік 5 років. Якщо немає рецидиву – одужання, при рецидиві – розпочинаємо з індукції ремісії.
 - профілактика нейрорлейкемії: інтралюбально вводять метотрексат, цитозар, преднізолон.

Лейкоз хронічний

Хронічний мієлолейкоз - пухлина кісткового мозку із зрілих та дозріваючих клітин – гранулоцитів

Стадії хронічного мієлолейкозу:

I – початкова: клінічно не проявляється;

II – розгорнутої клініки (хронічна стадія):

- астеничний синдром
- анемічний синдром
- геморагічний синдром
- інфекційний синдром
- синдром лейкемічної інфільтрації
- гепатоспленомегалія
- збільшення лімфатичних вузлів рідко
- подагричний синдром з враженням нирок (клітинний розпад, лікування цитостатиками)

В аналізі крові: нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом у формулі до мієлоцитів і промієлоцитів

базофільно-еозинофільна асоціація

тромбоцитоз, який переходить в тромбоцитопенію.

Мієлограма: повне витіснення жиру гранулоцитарним ростком

бідність зернистості гранулоцитів

зменшення в зрілий нейтрофілах лужної фосфатази

Розгорнена стадія триває в середньому 4 роки. При правильній терапії стан хворих залишається задовільним, вони зберігають працездатність, ведуть звичайний спосіб життя при амбулаторному нагляді і лікуванні.

III – термінальна стадія (стадія бластного кризу) супроводжується лихоманкою, швидко прогресуючим виснаженням, біллю в кістках, різкою слабкістю, швидким збільшенням селезінки, печінки, іноді збільшенням лімфатичних вузлів. Для цієї стадії характерна редукція нормальних паростків кровотворення - анемія, тромбоцитопенія, що ускладнюється геморагічним синдромом, гранулоцитопенія, що ускладнюється інфекцією, некрозами слизових оболонок. Найважливішою гематологічною ознакою термінальної стадії хронічного мієлолейкозу є бластний криз - збільшення змісту бластних кліток в кістковому мозку і крові. Тривалість життя хворих в цій стадії частіше не перевищує 6-12 міс.

Лікування хронічного мієлолейкозу проводять з моменту встановлення діагнозу. Препаратами першої лінії у лікуванні вперше діагностованої ХМЛ є *імаїніб* у дозі 400 мг на добу per os. Імаїніб призначається постійно до того часу, поки хворий є чутливим до препарату (розвиток рефрактерності, субоптимальна відповідь). Імаїніб є представником препаратів таргетної терапії і у випадку призначення в першій лінії терапії 96% хворих на ХМЛ отримують повну гематологічну відповідь (ПГВ), 87 % - велику цитогенетичну відповідь (ВЦВ), 76 % - повну цитогенетичну відповідь (ПЦВ), 50 % - велику молекулярну відповідь (ВМВ).

Більшість пацієнтів отримують ВЦВ в перші 6 місяців лікування і у них низький ступінь ризику розвитку прогресії захворювання.

Під час переходу процесу в термінальну стадію використовують комбінації цитостатичних препаратів, вживаних звично для лікування гострого лейкозу: вінкрістин і преднізолон, цитозар і рубоміцин. На початку термінальної стадії нерідко ефективний мієлобромол.

Хронічний лімфолейкоз - доброякісна пухлина лімфоїдної тканини з диференційованих клітин – лімфоцитів із збільшенням селезінки, печінки, лімфатичних вузлів

Клінічні варіанти:

1. пролімфоцитарний
2. форма Сезарі
3. спленомегаличний
4. кістковомозковий
5. волосатоклітинний
6. Т-клітинний

Початок хвороби нерідко визначити не вдається: серед повного здоров'я і відсутності у хворого яких-небудь неприємних суб'єктивних відчуттів в крові знаходять невеликий, але поступово наростаючий лімфоцитоз. На ранніх етапах число лейкоцитів може бути нормальним. Характерна ознака хвороби - збільшення лімфатичних вузлів. Іноді їх збільшення знаходять одночасно із змінами в крові, іноді пізніше. Збільшення селезінки - частий симптом; рідше збільшується печінка. В крові разом із збільшенням числа лімфоцитів, присутністю одиничних пролімфоцитів і іноді лімфобластів часто можна знайти характерні для хронічного лімфолейкоза так звані тіні Гумпрехта - зруйновані при приготуванні мазка ядра лімфоцитів. В розгорненій стадії хвороби зміст нейтрофілів, тромбоцитів і еритроцитів багато років може залишатися на нормальному рівні. В кістковому мозку знаходять високий відсоток лімфоцитів.

Розвиток захворювання нерідко супроводжується зниженням загального рівня гамма-глобулінів. Пригноблення гуморального імунітету виявляється частими інфекційними ускладненнями, особливо пневмоніями. Інше нерідке ускладнення - цитопенії, частіше анемії і тромбоцитопенії. Це ускладнення може бути пов'язано з появою аутоантитіл проти еритроцитів і тромбоцитів або проти еритрокаріоцитів і мегакаріоцитів. Але це не єдиний механізм цитопенії при хронічному лімфолейкозе. Термінальна стадія хронічного лімфолейкоза, спостерігається нечасто і проявляється розвитком лімфосаркоми. може супроводжуватися зміною лімфоцитоза в крові нейтрофілезом., особливо рідкісний бластний криз.

Лікування хронічного лімфолейкозу

При наявності лейкоцитозу, помірної лімфаденопатії лікування починають з призначення хлорбутину. При великих розмірах лімфатичних вузлів використовують циклофосфан. Стероїдну терапію призначають при аутоімунних ускладненнях, геморагічному синдромі, а також неефективності цитостатиків (іноді комбінують хлорбутін або циклофосфан з преднізолоном). Однак, тривале вживання стероїдов при

протипоказане.

При залученні в процес лімфатичних вузлів черевної порожнини з успіхом використовують комбінації циклофосфана, вінкристина або вінбластіна і преднізолону (CVP). Опромінують селезінку, лімфатичні вузли, шкіру. Одним з методів лікування аутоімунної цитопенії є спленектомія. Особливе значення має лікування інфекційних ускладнень. При високому лейкоцитозі у поєднанні з цитопенією застосовують лейкоцитоферез.

Хворі хронічним лімфолейкозом багато років зберігають хороше самопочуття і працездатність.

Гематосаркома - пухлина кровотворної тканини, що виникає за межами кісткового мозку (лімфатичний вузол, селезінка, шкіра, тощо).

Лімфоми слід розглядати як пухлини імунної системи. Раніше лімфоми підрозділяли на хворобу Ходжкина (лімфогранулематоз) і неходжкінські лімфоми. Однак, на сьогодні методи діагностики дозволяють чітко визначити походження та характер захворювання. Старі терміни використовувати не слід.

Причини виникнення лімфом остаточно не з'ясовані. Є докази на користь вірусної теорії (вірус людського Т-клітинного лейкозу/лімфоми (HTLV) може викликати грибоподібний мікоз і гостру Т-клітинну лімфому, вірус Ебштейна-Бар – лімфому Беркіта; іммунобласні лімфоми можуть розвиватись у хворих із синдромом придбаного імунodefіциту). Крім того частота розвитку лімфом підвищена серед осіб із *спадковими* формами імунної недостатності.

Лімфогранулематоз - пухлина лімфатичних вузлів з наявністю кліток Березовського - Штернберга.

Клінічна класифікація лімфогранулематозу:

Стадія I. Враження лімфатичних вузлів одної ділянки (I) чи враження одного зовнілімфатичного органа чи локалізації (IE).

Стадія II. Враження лімфатичних вузлів двох і більше ділянок з одного боку діафрагми (II) чи те саме + локалізоване враження одного зовнілімфатичного органа чи локалізації (IIE) з одного боку діафрагми. Кількість вражених ділянок позначається арабською цифрою.

Стадія III. Враження лімфатичних вузлів будь-яких ділянок по обидві боки діафрагми (III), яке супроводжується локалізованим враженням одного зовнілімфатичного органа чи ділянки (IIIE), чи враженням селезінки (IIIS), чи враженням першого та другого (IIIES).

Стадія IV. Дифузне враження одного чи більше зовнілімфатичних органів чи систем з чи без ураження лімфатичних вузлів.

Локалізація враження в IV стадії доводиться гістологічно і позначається наступними літерами: L - легені, H - печінка, M – кістковий мозок, O - кістки, P - плевра, D – шкіра, підшкірна клітковина.

В кожній стадії відмічається фаза:

A – відсутність інтоксикації;

B – наявність інтоксикації (нічна пітливість, температура тіла більше 38⁰C, зменшення маси на 10% і більше за 6 місяців).

Клінічна картина різноманітна. В одних випадках хвороба починається з проявів інтоксикації (лихоманка, слабкість, пітливість, збільшення лімфатичних вузлів, підвищення ШОЕ). Частий симптом інтоксикації - шкірний свербіж. Іноді початок хвороби характеризується лише збільшенням якої-небудь однієї групи (або одного) лімфатичних вузлів.

Для лімфогранулематозу найбільш характерне збільшення шийно-надключичних лімфатичних вузлів зліва. Вузли звичайно рухомі, щільноеластичні, безболісні, з часом зливаються в конгломерати, шкіра над ними не змінена. Іноді в них виникають некрози,

з'являються нориці (посів з них нерідко стерильний).

Враження лімфатичних вузлів середостіння супроводжується синдромами стиснення прилеглих органів:

- верхньої порожнистої або надключичної вени (набухання шийних вен, припухлість шиї і ділянки плеча);
- дихальних шляхів (проявляються появою кашлю або утрудненням дихання);
- п. тессіс, що супроводжується охриплістю голосу, паралічем діафрагми;
- стравоходу: дисфагія.

При первинній локалізації пухлини в лімфатичних вузлах черевної порожнини можлива важка інтоксикація з гіпертермією, пітливістю, лейкопенією з паличкоядерним зсувом і підвищенням ШОЕ. Зрідка первинна локалізація лімфогранулематоза виникає в шлунку, легенях, селезінці.

Картина крові характеризується вираженою лімфопенією, нейтрофіліозом з помірним паличкоядерним зсувом, збільшенням ШОЕ. При важкій інтоксикації можлива еозінофілія. За відсутності інтоксикації кров може довгий час не змінюватися, в окремих випадках спостерігається невеликий лімфоцитоз. Проводять біохімічний аналіз крові: збільшення вмісту серомукоїда, гаптоглобіна, церулоплазміна, міді, α_1 -, α_2 -, γ -глобулінів (показники відображають активність запального процесу).

Діагноз встановлюють на підставі гістологічного дослідження біоптатів лімфатичного вузла (або органу при екстранодальній локалізації пухлини); знаходять порушення структури вузла, стертість його малюнка, наявність клітин Березовського - Штернберга (обов'язкова діагностична ознака).

Лікування проводять за певними схемами, що за відсутності органних вражень дозволяє добитися одужання у більшості хворих. Основні програми лікування полягають в призначенні 2-4 курсів поліхіміотерапії, потім в поетапному опромінюванні всіх основних груп лімфатичних вузлів (як уражених, так і незмінених) по обидві сторони діафрагми, опромінюванні селезінки або її ложа (якщо немає ознак розповсюдження пухлини за межі лімфатичних вузлів, селезінку звичайно видаляють) і подальшому призначенні поліхіміотерапії. Сумарно до і після опромінювання проводять 6 курсів поліхіміотерапії. Для опромінювання використовують джерела високих енергій, що дозволяють досягти поглиненої дози у вогнищі близько 4000 радий без важкого пошкодження шкіри. Ділянку первинного враження бажано опромінювати у вищій дозі.

Поліхіміотерапія за ефективністю майже не поступається променевому лікуванню. Останню призначають протягом 2 тижнів з подальшою 2-тижневою перервою. Препарати призначають за наступною схемою:

- циклофосфан - 600 мг/м² в/в або мустарген - 6 мг/м² в 1-й і 8-й день циклу;
- вінкрістин - 2 мг/м² в/в в 1-й і 8-й день циклу;
- прокарбазін (натулан) - 100 мг/м²/добу всередину щоденно з 1-го по 14-й день циклу;
- преднізолон - 40 мг/м²/добу всередину з 1-го по 14-й день циклу з відміною його за один день повністю.

Преднізолон призначають тільки в 1-му, 4-му, 8-му і 12-му циклах. В решті циклів лікування проводять без преднізолону. Бажано чергувати курси хіміотерапії, при яких мустарген змінюватиме циклофосфан, або проводити курси садреабластіном, блеоміцином, CCNV. За наявності відповідних умов поліхіміотерапію і опромінювання можна проводити амбулаторно. Іноді (при вираженій нудоті і блювоті) доводиться госпіталізувати хворих для в/в введення цитостатиків. При поліневриті, викликаному введенням вінкрістіна, або при важкому враженні печінки препарат замінюють вінбластіном.

Прогноз трудової і прогноз в цілому визначаються не за поширеністю процесу, а результатами лікування.

Профілактика хвороби не розроблена. Профілактика рецидивів - виконання

програми лікування і дотримання необхідного режиму. Виникненню рецидивів сприяють інсоляція, вагітність, пологи. Вагітність допустима не раніше ніж через 2 роки від початку ремісії.

VI. Рекомендована література.

Основна література:

1. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини: підручник: у 3-х т. – Том 1 / В.Г.Передерій, С.М.Ткач. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 636 с.
2. А.Н.Окороков. Диагностика болезней внутренних органов. – Москва, Медицинская литература. -2011.Том №4 - 496 с.
3. А.Н.Окороков. Лечение болезней внутренних органов. – Москва, Медицинская литература. -2013.Том.3 книга 2. - 465 с.
4. Виговська Я.І. Стандарти в гематології. Посібник для лікарів // Львів, ПП «Кварт».- 2012. – 165 с.
5. Перехрестенко П.М., ІсаковаЛ.М. Лисенко Д.А. Лекції з гематології // Київ, Нора – Прінт. – 2015. – 125 с.

Додаткова література:

6. Воробьев А.И. Руководство по гематологии // Москва, Ньюдиамед. – 2007. – 1275с.
7. Кассирский И.А.,Алексеев Г.А. Клиническая гематология //Москва, «Медицина». – 1970. – 799 с.
8. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни //Москва, «Медицина». – 1992-1997. – 2961 с.

Методичну розробку склала _____ ас. Лиманець Т.В.