

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ**

**ОСНОВИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ: ХВОРОБИ ОРГАНІВ  
СЕЧОУТВОРЕННЯ ТА СЕЧОВИДІЛЕННЯ, ХВОРОБИ ЕНДОКРИННОЇ  
СИСТЕМИ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН, ХВОРОБИ ОРГАНІВ  
КРОВОТВОРЕННЯ, АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ  
(видання друге, доповнене і перероблене)**

Модуль 2

**Навчально-методичний посібник  
до практичних занять та самостійної роботи студентів IV курсу  
з навчальної дисципліни «Внутрішня медицина»  
для спеціальності 7.12010005 «Стоматологія»  
напряму підготовки 1201 «Медицина»**

**Запоріжжя – 2014**

Рекомендовано Вченою радою Запорізького державного медичного університету в якості навчально-методичного посібника до практичних занять та самостійної роботи з навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» для спеціальності 7110106 «Стоматологія» напряму підготовки 1101 «Медицина» для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації (протокол № 5 від 16 грудня 2014 р.)

**Рецензенти:**

**Фуштей Іван Михайлович**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

**Доценко Сергій Якович**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб З Запорізького державного медичного університету.

**Автори:** завідувач кафедри загальної практики - сімейної медицини, д.мед.н., професор Михайловська Н.С., асистент кафедри загальної практики - сімейної медицини, к.мед.н. Шальміна М.О.

Навчально-методичний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів складений згідно з вимогами програми навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» для спеціальності 7.12010005 «Стоматологія». В посібнику викладений навчально-методичний матеріал за модулем 2, що включає наступні змістові модулі: хвороби органів сечоутворення та сечовиділення, хвороби ендокринної системи та обміну речовин, хвороби органів кровотворення, алергічні хвороби. В посібнику представлений теоретичний матеріал, тести для перевірки заключного рівня знань студентів, рекомендована для опрацювання основна та додаткова література. Видання має на меті сприяти кращому засвоєнню теоретичних знань студентами IV курсу I медичного факультету (спеціальність «Стоматологія») під час підготовки до практичних занять.

## ПЕРЕДМОВА

Головні завдання курсу внутрішніх хвороб для студентів, які навчаються за спеціальністю «Стоматологія» – навчити студентів сприймати організм людини як єдине ціле, висвітлити взаємозв'язок патології ротової порожнини та внутрішніх органів. Лікарі-стоматологи повинні вміти розпізнавати за зовнішніми ознаками та даними анамнезу найбільш поширені внутрішні хвороби та їх ускладнення, які загрожують життю пацієнтів, та знати тактику лікаря-стоматолога по відношенню до хворих із соматичною патологією; вміти оцінювати значення соматичної патології у виникненні змін ротової порожнини. Викладання внутрішніх хвороб повинно інтегрувати знання, здобуті на медикобіологічних кафедрах (анатомія, фізіологія, біохімія) в навички семіотичного мислення. У процесі навчання студенти повинні оволодіти методами діагностики патології внутрішніх органів за синдромними та нозологічними принципами, знати і вміти діагностувати захворювання внутрішніх органів, які потребують особливої тактики лікаря-стоматолога, вивчити алгоритми надання невідкладної допомоги при станах, що загрожують життю хворих.

Навчально-методичний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів складений згідно з вимогами програми навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» для спеціальності 7.12010005 «Стоматологія». Необхідність створення такого посібника зумовлена відсутністю підручників, які б цілком відповідали програмі з навчальної дисципліни. В доповненому та переробленому посібнику внесені нові класифікації, сучасні схеми діагностики та лікування основних захворювань внутрішніх органів.

В посібнику викладений навчально-методичний матеріал за модулем 2, що включає наступні змістові модулі: хвороби органів сечоутворення та сечовиділення, хвороби ендокринної системи та обміну речовин, хвороби органів кровотворення, алергічні хвороби. В посібнику представлений теоретичний матеріал, тести для перевірки заключного рівня знань студентів, рекомендована для опрацювання основна та додаткова література. Видання має на меті сприяти кращому засвоєнню теоретичних знань студентами IV курсу I медичного факультету, спеціальність «Стоматологія» під час підготовки до практичних занять.

## ЗМІСТ

Тематичний план практичних занять .....	6
Тематичний план самостійної позааудиторної роботи.....	8
Хвороби органів сечоутворення та сечовиділення. ....	9
Тема 1. Гломерулонефрит. Гострий та хронічний гломерулонефрит. Нефротичний синдром. Етіологія, патогенез. Клініка, діагностика, принципи лікування. Поняття про хронічну хворобу нирок.....	9
Тема 2. Піелонефрит. Сечокам'яна хвороба. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. ....	27
Тема 3. Гостра ниркова недостатність. Хронічна ниркова недостатність. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. Роль стоматолога в профілактиці.....	46
Хвороби ендокринної системи та обміну речовин. ....	66
Тема 4. Цукровий діабет. Сучасна класифікація. Етіологія, патогенез, клініка. Національна програма «Цукровий діабет». ....	66
Тема 5. Цукровий діабет. Принципи діагностики та лікування цукрового діабету. Роль стоматолога в профілактиці та діагностиці. Особливості стоматологічної тактики....	75
Тема 6. Захворювання щитоподібної залози: гіпертиреоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. ....	87
Тема 7. Захворювання щитоподібної залози. Гіпотиреоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. ....	97
Тема 8. Захворювання прищитоподібних залоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. ....	108
Тема 9. Захворювання наднирників. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. ....	122
Тема 10. Хвороби гіпофіза. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. ....	152
Тема 11. Роль лікаря - стоматолога в профілактиці та лікуванні захворювань ендокринних органів. ....	161
Хвороби органів кровотворення. Захворювання імунної системи в практиці стоматолога. Алергічні хвороби. Вторинні імунодефіцити.....	168
Тема 12. Залізодефіцитні анемії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи	

лікування. ....	168
Тема 13. Мегалобластні анемії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці. Патогномонічні симптоми в ротовій порожнині.....	179
Тема 14. Гіпопластичні, апластичні та гемолітичні анемії. ....	191
Гемолітичні анемії.....	195
Тема 15. Гематоонкологічні хвороби. ....	204
Тема 16. Гострі та хронічні мієлоїдні, лімфоїдні лейкозії та лімфоми. Етіологія. Патогенез. Перебіг. Основні синдроми. Діагностика та принципи лікування. Особливості проявів в ротовій порожнині.....	213
Тема 17. Агранулоцитоз. Етіологія. Патогенез. Клініка. Діагностика та принципи лікування. ....	235
Тема 18. Тромбоцитопенії та тромбоцитопатії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.....	242
Тема 19. Гемофілія. ....	255
Тема 20. Геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейн-Геноха). Вазопатії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Профілактика і особливості зупинки кровотеч при васкулітах та вазопатіях у стоматологічній практиці.....	264
Тема 21. Анафілактичний шок, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.....	282
Тема 22. Вторинні імунодефіцити. Стоматологічні аспекти хвороб імунної системи.....	295
Рекомендована література .....	312

## Тематичний план практичних занять

№	Тема	Кількість годин
<b>Змістовий модуль 1. Написання та захист історії хвороби.</b>		
1	Розбір схеми історії хвороби	2
2	Курація – скарги, анамнез	2
3	Курація – об’єктивний огляд, попередній діагноз	2
4	Курація – лабораторні та інструментальні методи обстеження, обґрунтування клінічного діагнозу	2
5	Курація - диференційний діагноз, заключний діагноз	2
6	Курація – лікування та профілактика.	2
7	Заключний варіант історії хвороби, стоматологічні аспекти лікування, невідкладні стани, тактика стоматолога, використана література	2
8	Контроль змістового модулю. Захист історії хвороби	2
	Всього	16
<b>Змістовий модуль 2. Хвороби органів сечоутворення та сечовиділення.</b>		
9	Гломерулонефрити. Гострий та хронічний гломерулонефрит. Нефротичний синдром. Поняття про хронічну хворобу нирок.	2
10	Пієлонефрити. Сечокам’яна хвороба. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.	2
11	Гостра ниркова недостатність. Хронічна ниркова недостатність. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці.	2
12	Контроль змістового модулю	2
	Всього	8
<b>Змістовий модуль 3. Хвороби ендокринної системи та обміну речовин.</b>		
13	Цукровий діабет. Сучасна класифікація. Етіологія, патогенез, клініка. Національна програма „Цукровий діабет”.	2
14	Цукровий діабет. Принципи діагностики та лікування цукрового діабету I типу. Роль стоматолога в профілактиці та діагностиці. Особливості стоматологічної тактики.	2
15	Цукровий діабет. Принципи діагностики та лікування цукрового діабету II типу. Роль стоматолога в профілактиці та діагностиці. Особливості стоматологічної тактики.	2
16	Захворювання щитоподібної залози. Гіпертиреоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.	2
17	Захворювання щитоподібної залози. Гіпотиреоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.	2
18	Захворювання прищитоподібних залоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.	2
19	Захворювання наднирників. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування	2
20	Хвороби гіпофіза. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.	2
21	Роль лікаря – стоматолога в профілактиці та лікуванні захворювань ендокринних органів.	2

22	Контроль змістового модулю	2
	Всього	20
<b>Змістовий модуль 4. Хвороби органів кровотворення. Захворювання імунної системи в практиці стоматолога. Алергічні хвороби. Вторинні імунодефіцити.</b>		
23	Залізодефіцитні анемії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці. Патогномонічні симптоми в ротовій порожнині.	2
24	Мегалобластні анемії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці. Патогномонічні симптоми в ротовій порожнині.	2
25	Гіпо-, апластичні та гемолітичні анемії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці. Патогномонічні симптоми в ротовій порожнині.	2
26	Гематоонкологічні хвороби. Сучасні погляди на етіологію та патогенез. Класифікація ВООЗ. Загальні принципи лікування. Роль стоматолога в діагностиці, лікуванні проявів та ускладнень терапії гематоонкологічних хвороб.	2
27	Гострі та хронічні мієлоїдні, лімфоїдні лейкемії та лімфоми. Етіологія, патогенез. Перебіг. Основні синдроми. Діагностика та принципи лікування. Особливості проявів в ротовій порожнині.	2
28	Агранулоцитоз. Етіологія. Патогенез. Клініка. Діагностика та принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці.	2
29	Тромбоцитопенії та тромбоцитопатії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Особливості надання стоматологічної допомоги хворим з патологією первинного гемостазу.	2
30	Гемофілії А, В, С. Хвороба Віллебранда. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Тактика стоматолога при втручаннях у ротовій порожнині у хворих на гемофілію.	2
31	Геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейн – Геноха). Вазопатії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Профілактика і особливості зупинки кровотеч при васкулітах та вазопатіях у стоматологічній практиці.	2
32	Анафілактичний шок, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.	2
33	Вторинні імунодефіцити. Стоматологічні аспекти хвороб імунної системи.	2
34	Контроль змістового модулю	2
	Всього	24
35	Модульний контроль.	2
	Всього години за модулем 2	70

## Тематичний план самостійної позааудиторної роботи

№	Тема	Кількість годин	Вид контролю
1.	Підготовка до практичних занять, згідно переліку тем з самостійної роботи.	1	Поточний контроль на практичних заняттях
2.	Оволодіння практичними навичками згідно наведеного нижче переліку.	1	
3.	Курація хворого з письмовим обґрунтуванням діагнозу та написання учбової історії хвороби згідно схеми історії хвороби.	4	
4.	Підготовка до підсумкового контролю засвоєння змістового модулю 1, 2, 3, 4.	2	Підсумковий контроль змістового модулю
5.	Індивідуальна робота: - створення показових розширених історій хвороби; - взаєморецензування історій хвороби; - доповідь історії хвороби хворого на практичному занятті; - написання тез, статей.	2	



## ХВОРОБИ ОРГАНІВ СЕЧОУТВОРЕННЯ ТА СЕЧОВИДІЛЕННЯ

### ТЕМА 1. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ. ГОСТРИЙ ТА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ. НЕФРОТИЧНИЙ СИНРОМ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. ПОНЯТТЯ ПРО ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК.

**I. Актуальність теми.** Традиційно ще зберігається уявлення про рідкість хронічних захворювань нирок, особливо при зіставленні їх з хворобами серцево-судинної системи і дихальної систем. Тривала відсутність виражених клінічних проявів, а також не завжди адекватна інтерпретація змін сечі і біохімічних показників крові приводять до того, що хронічні нефропатії не зрідка вперше виявляють на етапі стійкого погіршення функції нирок, часто вже незворотнього, коли можливості лікування обмежені лише методами замісної ниркової терапії.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, типових та атипичних клінічних проявів, стандартів діагностики захворювань в нефрології.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати гострий (ГН) та хронічний гломерулонефрит (ХГН) та надавати необхідну медичну допомогу.

#### III. Основні учбові цілі

##### Знати:

- Основні директивні документи МОЗ України щодо протоколів діагностики, лікування та профілактики захворювань в нефрології.
- Питання етіології, клінічної діагностики ГН та ХГН, їх ускладнень.
- Основні інвазивні та неінвазивні діагностичні методи, що застосовуються в нефрології, показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.
- Принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії ГН.
- Роль лікаря-стоматолога в профілактиці нефрологічних захворювань.
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

##### Вміти:

- Проводити опитування та фокусоване фізикальне обстеження пацієнтів з основними нефрологічними захворюваннями.
- Виявляти основні типові варіанти перебігу та ускладнення захворювань сечовивідної системи.
- Складати план обстеження хворих з основними нефрологічними захворюваннями.
- На підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження проводити диференційний діагноз, обґрунтовувати діагноз при захворюваннях сечовивідної системи.

- Призначати лікування, визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при захворюваннях сечостатевої системи.
- Діагностувати набряковий (нефротичний) синдром, синдром ниркової артеріальної гіпертензії, надавати первинну лікарську допомогу при цих станах.

#### **Оволодіти:**

- Навичками аналізувати дані лабораторних та інструментальних методів дослідження (загальні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові, аналіз мочі за Зимницьким та Нечипоренко, УЗД нирок, КТ, пієлографія).
- Навичками оцінки змін ротової порожнини у хворих з патологією нирок.
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

#### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих (історій хвороб) на невідкладні стани в нефрології з докладним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування.

#### **V. Зміст теми**

Гломерулонефрит (ГН) – це гетерогенна група імуно-запальних захворювань нирок з різною клініко-морфологічною картиною, перебігом та наслідками. Соціальне значення проблеми ГН не стільки в його розповсюдженості, скільки в захворюваності осіб молодого віку, ранній інвалідизації та смертності хворих. Складність медичних аспектів ГН полягає у невинному прогресуванні його хронічних форм з формуванням хронічної ниркової недостатності та в непередбаченості ефекту від використання сучасних засобів та методів його лікування. Гострий ГН виникає через 2-6 тижні після бактеріального, вірусного, паразитарного захворювання. Його тривалість обмежується 1 роком від початку захворювання, а клінічні прояви більше 4-х місяців свідчать про затяжний перебіг, більше 1 року - про перехід в хронічний ГН. При ГН формується сечовий синдром (СС), нефритичний синдром чи нефротичний синдром (НС).

Сечовий синдром – зміни в аналізах сечі у вигляді протеїнурії рівень якої не перевищує 3 г/добу, яка може поєднуватися з еритроцитурією та циліндрурією.

Нефротичний синдром: протеїнурія (в межах сечового синдрому), еритроцитурія та циліндрурія різного ступеню а також екстраренальні прояви захворювання у вигляді набряків і (або) гіпертензії, нерідко порушення азотовидільної функції нирок.

Нефротичний синдром – клініко-лабораторний симптомокомплекс, що характеризується протеїнурією більше 3,5 г/добу, гіпопротеїнемією з гіпоальбумінемією менше 25 г/л, гіпер-альфа-2-глобулінемією,

гіперліпопротеїнемією, ліпідурією, набряками.

## КЛАСИФІКАЦІЯ

Основою робочої клінічної класифікації ГН є класифікація Пелещука А.П., Пирога Л.А. прийнята у 1976 р. (Л.А.Пиріг, 1977).

### Класифікація ГН

Форма	Синдром	Стадія	Додаткова характеристика
<i>Гострий</i>	Сечовий Нефротичний Нефритичний		Гематуричний компонент (ГК)*** Гіпертензія Затяжний перебіг **
<i>Хронічний</i>	Сечовий Нефротичний	Догіпертензивна Гіпертензивна ХНН*	Гематуричний компонент*** Гіпертензія Фаза загострення, ремісії
<i>Швидкопрогресуючий</i>		Доазотемічна Азотемічна	

\*виділяють 4 ступені хронічної ниркової недостатності (ХНН)

\*при тривалості понад 4 міс;

\*\*\* при кількості еритроцитів більше  $5 \cdot 10^4$  в 1 мл сечі за пробою Нечипоренка.

за МКХ – Х:

N00-Гострий нефритичний синдром, гломерулонефрит

N02-Рецидивуюча та стійка гематурія

N03-Хронічний нефритичний синдром

N05-Нефритичний синдром неуточнений

N06-Ізольована протеїнурія з уточненим морфологічним ураженням (N06.0-N06.8)

N07-Спадкова нефропатія, не класифікована в інших рубриках

N08-Гломерулярні ураження при хворобах, класифікованих в інших рубриках (N08.0-N08.5, N08.8)

Для зручності ми пропонуємо користуватися класифікацією, яка повністю узгоджується з МКХ-Х.

<b>Гломерулонефрит</b>	<b>Синдром</b>	<b>Активність (фаза)</b>	<b>Наявність гіпертензії</b>	<b>Функція нирок</b>
<i>Гострий</i>	Сечовий Нефритичний Нефротичний	<b>Активний</b> Ремісія	Присутня Відсутня	Без порушення функції З порушенням функції, ступінь
<i>Хронічний</i>	Сечовий Нефритичний Нефротичний	Активний Ремісія Загострення	Присутня Відсутня	Без порушення функції З порушенням функції, ступінь
<i>Швидкопрогресуючий</i>			Присутня Відсутня	Без порушення функції З порушенням функції, ступінь

#### **Приклади формулювань діагнозу:**

- *гострий гломерулонефрит, нефритичний синдром;*
- *хронічний гломерулонефрит, сечовий синдром, артеріальна гіпертензія, догіпертензивна стадія;*
- *хронічний гломерулонефрит, сечовий синдром, артеріальна гіпертензія, ХНН-1ступеня;*
- *хронічний гломерулонефрит, нефритичний синдром, рецидив з порушенням функції нирок 1 ступеня.*

#### **Орієнтовна карта роботи студентів**

(Етапи діагностичного пошуку)

**1.** На підставі скарг, анамнезу припустити наявність у пацієнта ГН.

Скарги: помірний біль у поперековій області, яка посилюється при русі, нахилах.

- набряковий синдром - набряк обличчя, рук, ніг, попереку. В деяких випадках набряк може носити прихований характер (зменшення діурезу в порівнянні з випитою рідиною, підвищення маси тіла хворого);

- гіпертонічний синдром відзначається більш, ніж у 80% хворих;

- анамнез: зв'язок з стрептоковою інфекцією (ангіна, фарингіт), тривалість захворювання.

**2.** Аналіз даних об'єктивних обстежень:

1. набряк обличчя, тіла, шиї, сухість шкіри;

2. помірний біль при пальпації області проєкції нирок, позитивний симптом поколювання в ділянці попереку;

3. розширення меж відносної тупості серця вліво, підвищення артеріального тиску (перш за все діастолічного);

4. в подальших стадіях - токсико-алергічні зміни внутрішніх органів

(міокардити, гепатити).

5. Зміни слизової оболонки порожнини рота. Хворі можуть скаржитись на відчуття печії язика, збільшення його розмірів через набряк, появу відбитків зубів, можливий запах сечовини з рота при наявності НН. Характерні розлади смакової чутливості. Нашарування на язиці може бути білим або мати відтінки від світло-жовтого до коричневого. Змінюється кольор слизової оболонки рота. Вона стає блідою, або з синюватим чи жовтуватим відтінком. Іноді розширюються кровеносні судини, що чітко видно під язиком. Підвищується ламкість та проникність стінок кровеносних судин, як наслідок на слизовій оболонці навіть незначні травми викликають пошкодження епітелія і кровоточивість. При огляді знаходять такі елементи уражень, як плями, ерозії, тріщини, петехії, ущільнення і потовщення. Частіше за все вони локалізуються на слизовій оболонці щік, язика, на губах і по перехідній складці. Нерідко приєднуються грибкові ураження порожнини рота: значні нашарування на тлі ярко-червоної слизової або тонка білувата плівка на атрофованій поверхні язика, щік.

3. Складання плану додаткових лабораторних та інструментальних досліджень, які підтверджують діагноз ГН.

В аналізах сечі - протеїнурія, гематурія, циліндрурія. При супутній інфекції - лейкоцитурія. З погіршенням функції нирок розвивається поліурія, ніктурія, ізостенурія, гіпостенурія, знижується клубочкова фільтрація.

В гемограмі - може виявлятися нормохромна анемія, лейкоцитоз (при нашаруванні інфекції). ШОЕ збільшена, особливо при нефротичному синдромі.

При біохімічному дослідженні сироватки крові в період загострення підвищуються гострофазові показники: сіалові кислоти, серомукоїди. При нефротичному синдромі - гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, гіперліпідемія. Сечовина, креатинін, сечова кислота збільшуються при хронічній нирковій недостатності.

Внутрішньовенна урографія виявляє вторинні зміни структури чашок і лоханок, порушення гемодинаміки, які є при хронічному гломерулонефриті.

При сцинтиграфії і нуклідній ренографії відзначається дифузне зниження накопичення радіонуклідів симетрично в секреторній і екскреторній фазах, але виявити ці зміни можна на пізніх стадіях захворювання.

УЗД малоінформативно, але можна отримати відомості про стан ниркового кровотоку і паренхіми.

Біопсія нирок має найважливіше значення для діагностики. У багатьох випадках захворювання протікає латентно і лише біопсія допомагає виявити ту чи іншу форму хронічного гломерулонефриту, причому нерідко на пізній стадії.

Спеціальні дослідження: сечі по Аддіс - Каковському; за Зимницьким, за Нечипоренко, тристаканна проба, проба Реберга, екскреторна пієлографія, УЗД нирок, оглядова рентгенографія нирок, рівень креатиніну, сечовини, залишкового азоту крові, електролітів крові, протеїнограма, коагулограма, кіслотошлочної резерв крові, показники канальцевої реабсорбції, ниркового плазмотока; консультації ЛОР -

лікаря, окуліста, невропатолога.

Біохімічні аналізи крові та слюни показують порушення мінерального обміну (в першу чергу кальцієвого). Бактеріологічні дослідження можуть виявити наявність ознак патогенності гриба *Candida*— нитки міцелія або зростання великої кількості колоній на твердому середовищі. Виявляється банальна мікрофлора у роті.

#### 4. Обґрунтування і деталізація діагнозу (форма, фаза процесу, ускладнення).

На підставі скарг хворого (помірний біль у поперековій області), анамнезу (наявність вогнищ інфекції в організмі, постійні простудні захворювання, переохолодження, погіршення стану після інфекції), даного фізичного обстеження (набряки обличчя, шиї, тіла, біль при пальпації області нирок), підвищення артеріального тиску з високим діастолічним, а також лабораторно-інструментального, який підтверджує наявність патології, можливо зробити висновок про наявність ГН.

Далі слід визначити етіологію ГН:

1. самостійне захворювання (стрептококовий ГН): зв'язок з стрептококовою інфекцією, високі титри антитіл антистрептококових, високомолекулярні циркулюючі комплекси фібриногену, відсутність УРП;

2. на тлі інших захворювань: бактеріальний ендокардит, пневмонія, системні захворювання сполучної тканини з характерною для них клінічною картиною.

Визначити клінічну форму хронічного ГН. Оцінити функціональний стан нирок.

Таблиця 1

Стадія	Клінічні ознаки	Додаткові обстеження
Компенсації	Інтоксикації немає	Проба за Зимницьким - норма, залишковий азот - норма
Субкомпенсації	Зазвичай зникнення набряків. Поліурія, ніктурія	Ізогіпостенурія, зменшення клубочкової фільтрації (проба Реберга), залишковий азот - до 60%
Декомпенсації	Ознаки уремії, схуднення, анемія, геморагії і т.п., олігурія	Азотемія, ацидоз, порушення електролітного балансу, ретинопатія

#### 5. Визначити наявність можливих ускладнень.

Серед класичних ускладнень гострого гломерулонефриту слід назвати нефротичний синдром (НС), еклампсію і гостру ниркову недостатність (ГНН).

Нефротичний синдром - симптомокомплекс, при якому відзначається масивна протеїнурія (більше 3 г/добу), гіпопротеїнемія (менше 60 г/л), гіпоальбумінемія, гіперхолестеринемія та набряки. Патогенез НС до кінця не з'ясований, але існує загально визнаний погляд на цей синдром як наслідок імунозапальної реакції високого ступеня активності. При НС знаходять два типи ураження тірок: амілоїдоз або різні

морфологічні форми, що можуть бути об'єднані в поняття «гломерулонефрит» (ГН). Специфічне імунохімічне дослідження сечі може дати важливу інформацію про нозологічну природу і ступінь активності захворювання. Ідентифікація моноклональних парапротеїнів у сечі допомагає діагностувати множинну мієлому або амілоїдоз. Підвищена екскреція антигена щиткової окрайки проксимальних каналців є характерною для гострого тубулярного некрозу. Ознакою активності нефропатії є й підвищена екскреція трансамінази, ЛДГ, АсТ і деяких інших ферментів. На жаль, ці дослідження можливі лише в умовах високоспеціалізованих лабораторій. Головна клінічна ознака НС - набряки, від латентних (у разі редукованого НС) до анасарки. Прогноз в основному залежить від нозологічної форми, що викликала розвиток НС, та наявності ускладнень (інфекцій, тромбозів, емболій, нефротичних кризів, гіповолемічного колапсу).

Еклампсія - судомні напади з втратою свідомості. Зазвичай вони розвиваються на тлі високого артеріального тиску, в період наростання набряків. Найчастіше зустрічаються при гострому гломерулонефриті і при нефропатії вагітних.

Попередниками еклампсії є сильні головні болі, стан оглушення, появи туману перед очима, нудота, іноді блювота. Класичний опис еклампсического нападу: загальні клонічні і тонічні судоми з втратою свідомості, з прикусом мови, з піною у рота. Зіниці розширені, очні яблука тверді, закриваються догори, на обличчі вираз жаху. Такий стан триває від кількох секунд до кількох хвилин, потім з'являються посмикування на обличчі, повертається дихання, настає сонливість, може виникнути коматозний стан. Такі напади можуть виникати дуже часто, до 100 разів на добу. Коли до хворого повертається свідомість, то він не пам'ятає, що з ним було, відчуває виражену слабкість, розбитість, відчуває головний біль.

Клінічними еквівалентами описаного нападу є судоми без втрати свідомості, різкий головний біль, блювота.

У походженні еклампсическій випадків провідна роль належить підвищенню внутрішньо-черепного тиску і набряку мозкової тканини. Спинномозкова пункція часто припиняє напад.

Гостра ниркова недостатність виникає раптово, внаслідок гострого ураження нирок. Це, як правило, оборотний стан.

Основним патогенетичним механізмом гострої ниркової недостатності є тимчасова ішемія нирок, переважно коркового речовини.

У клінічному перебігу виділяють 4 стадії:

1 - початкова - від декількох годин при шоку до тижня при отруєннях, ниркових проявів може не бути;

2 - оліго-анурії - триває 2-3 тижні;

3 - поліурії (відновного діурезу) - 3-4 тижні;

4 - одужання - від моменту нормалізації діурезу до повного відновлення функцій нирок.

Триває від 6 місяців до 2 років.

Ступені тяжкості:

- легка - креатинін в 2-3 рази більше норми;
- середня - креатинін в 4-5 разів більше норми;
- важка - креатинін в 6 і більше разів вище норми.

Початкові прояви гострої ниркової недостатності при гострому гломерулонефриті характеризуються сухістю в роті, нудотою, головним болем, адинамією, блювотою, проносом, азотемическою кровотечами, можливий набряк легень. Шкіра і слизові сухі. Часто виявляють гнійні паротитити, бронхіти, перикардити. Пальпація нирок болюча через збільшення їх в об'ємі.

Більш докладно ці питання будуть розглянуті на окремому практичному занятті.

Хворі, які перенесли гостру ниркову недостатність, повинні тривалий час перебувати під диспансерним наглядом.

## 6. Провести диференціальний діагноз ГН.

Таблиця 2

### Диференціальна діагностика ГН

Симптоми, ознаки	Гострий ГН	Хронічний ГН
Початок захворювання	Гостре	Нерідко розвивається приховано, виявляється випадково при дослідженні сечі
Анамнез	Через 10-12 днів після перенесеної інфекції, переохолодження, ангіни та ін	Вказівки на перенесене в минулому захворювання нирок, зміни в сечі в минулі роки, безпосередній зв'язок з інфекцією, часто сезонне загострення
Скарги	Можуть бути подібні в обох випадках	
Клінічні ознаки	Січковий, гіпертонічний, набряковий синдроми	Січковий, гіпертонічний, нефротичний, (може мати латентний перебіг)
Відносна питома щільність сечі у пробі за Земніцким	Більше 1020	Менше 1015
Стійкість виявлених ознак	Мають тенденцію до швидкого зворотного розвитку	Як правила триває довго, рефрактерні до терапії
Ниркова недостатність (НН)	Може розвиватися як ГНН, має швидку еволюцію	Бере початок як ХНН, як правило не має зворотного розвитку
Пошкодження інших органів і систем	Рідко	Як правило
Динаміка клінічного спостереження	Повне зникнення ознак протягом 1 -1,5 років	Збереження ознак і їх прогресування



## Критерії діагнозу ГН, ПН, амілоїдозу нирок

Ознаки	Пієлонефрит	Гломерулонефрит	Амілоїдоз нирок
Біль	Значний	Помірний	Відсутній
Набряки	Рідко	Помірні, в ряді випадків значні	Значні, до анасарки
Гіпертензія	Характерна	Характерна	Може бути
Сечовий синдром	Лейкоцитурія до піурії, еритроцитурія, трохі білка, відносна питома щільність сечі довго в нормі	Протеїнурія, еритроцитурія, зменшення відносної питомої щільності сечі	Висока протеїнурія, амілоїдні тільця, "порожній" осад
Екскреторная пієлографія	Деформація ЧЛС порушення відтоку сечі, вогнища фіброзу і дистрофії, розростання інтерстиційну тканини	Зниження екскреторної функції, зменшення розмірів нирок дифузний фіброз, зморщування нирок	Зниження екскреторної функції нирок
Наявність гнійно-деструктивних вогнищ інфекції	Не характерно	Не характерно	Як правило
Дослідження крові	Анемія зростання креатиніну, сечовини, Rest-азоту гіпернатріємія, гіперкальціємія, гіпермагнійємія		Значна диспротеїнемія, зростання сечовини, креатиніну, залишкового азоту
Спеціальні проби	Преднизолоновий тест		Проба з конгорот, метиленовим синім

7. Формулювання розгорнутого клінічного діагнозу. Гострий гломерулонефрит, нефротичний синдром

8. Призначення індивідуального лікування.

## ЛІКУВАННЯ

Лікування гломерулонефриту.

**Базисна терапія** передбачає призначення щадного режиму, дієти (стіл 7а, 7, 5), за необхідністю протимікробних або противірусних препаратів, діуретиків (2,4% еуфілін із розрахунку 1 мл на 10 кг маси в поєднанні з лазиксом внутрішньовенно).

Лікування гострого ГН, СС, особливо при чітко документованому вперше виявленому СС після респіраторної вірусної інфекції, ангіни, переохолодження тощо необхідно починати через 2 місяці після дебюту захворювання, врахувавши час можливого розвитку спонтанної клініко-лабораторної ремісії. Лікування проводять хворим на ГН за умови рівня протеїнурії (П), яка перевищувала 0,5г/добу без ГК, у разі ГК – при рівні протеїнурії < 0,5 г/добу. Хворі на ХГН, СС підлягають лікуванню у разі загострення (збільшення рівня П у 2 рази в порівнянні зі стабільним рівнем до загострення; появою гематурії).

Серед можливих підходів при лікуванні ГН, СС застосовують дипіридамо́л (курантил) – антиагрегант, який пригнічує адгезію тромбоцитів між собою та до судинної стінки, має позитивну вазоактивну дію, сприяє поліпшенню мікроциркуляції, стимулює утворення простагліну). Клінічним еквівалентом дії курантилу є антипротеїнуричний та антигематуричний ефекти в результаті покращення ниркової гемодинаміки. Монотерапія курантилом доцільна при порушеннях в системі тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу (підвищення агрегації тромбоцитів, зменшення часу їх циркуляції в судинному руслі). Препарат застосовують в дозі – 200-400 мг/добу під контролем коагулограми.

Курантил можна застосовувати паралельно з призначенням гепарину та аспірину з метою впливу і на плазменні фактори тромбоутворення. Тривалість лікування 4 тижні з оцінкою ефективності за загальним та добовим аналізом сечі. При доброму ефекті лікування можна продовжити до 6 місяців.

**Гепарин** можна застосовувати у вигляді монотерапії ГН, СС з/без ГК, а також в комплексі з курантилом та аспірином. Антикоагулянт універсальної дії, антагоніст тромбопластину, активатор проантитромбіну, знижує активність тромбіну, збільшує фібриноліз, поліпшує мікроциркуляцію, має ліполітичну і натрійуретичну дію, антиалергічну дію через пропердин-комплементарну систему, антагоніст гіалуронідази, пригнічує синтез альдостерону. Клінічним еквівалентом механізму дії гепарину є діуретичний та гіпопротеїнуричний ефекти. Застосовують гепарин в підшкірних ін'єкціях в навколупупкову зону двічі на добу по 10-12,5 тис. ОД кожні 12 годин протягом 21 доби. Доза гепарину вважається адекватною у разі збільшення часу зсідання крові у 2-3 рази в порівнянні з початковим, тромбінового часу – в 2 рази. Дозу гепарину в кінці лікування знижують поступово, після чого на 1-2 тижні рекомендовано призначати антикоагулянти непрямої дії (фенілін). Слід пам'ятати, що нікотинова кислота та її похідні, анаболічні стероїди, тиреоїдин, сульфаніламідні препарати, ПАСК, аспірин, цитостатики, алкоголь потенціюють антикоагулятивний ефект гепарину.

В практичній нефрології перевагу слід надавати **низькомолекулярним**

**гепаринам (НМГ).** Вони майже повністю засвоюються в організмі, довше циркулюють у крові, значно триваліше інактивують фактор Ха (Стюарта-Прауера), що дозволяє застосовувати менші добові дози, значно ефективніші ніж нефракціонований гепарин, оскільки вони переважно гальмують профазу коагуляції, дуже рідко зумовлюють тромбоцитопенію.

**Фраксипарин**, що має кодову назву СУ216, вводять двічі на добу в дозах 0,6-0,8-1,0 мл відповідно масі тіла хворого (60,80 та понад 90 кг) .

**Ацетилсаліцилова кислота** (інгібітор ферменту простагландинсинтетази), нормалізує тромбоксан-простагландинове співвідношення, призначається в невеликих дозах – 0,25-0,5 г/добу, що практично не викликає побічних ефектів, однак слід пам'ятати про ульцeroастрогенні властивості аспірину, про можливість розвитку агранулоцитозу.

**Мембраностабілізуюча терапія (МСТ)** показана хворим на ГН з мінімальною та невеликою протеїнурією. Застосовується комбінація препаратів, що впливають на мембрани клітин нирок шляхом корекції активності систем ПОЛ та АОЗ. Лікування включає унітіол (по 5 мл 5% розчину щоденно дом'язево протягом 1 місяця), димефосфон (100 мг/кг на добу протягом 1 місяця), делягіл (0,25 г двічі на добу) або плаквеніл (0,4 г на добу) протягом 6 місяців, після чого ще 6 міс. в половинній дозі (табл. 1.1, 1.2);  $\alpha$ -токоферол (50 мг 1-2 рази на добу впродовж 1 місяця, з наступним призначенням 50 мг впродовж 2-3 місяців). Препарати призначають послідовно (через 2-3 дні) для визначення можливих побічних реакцій. Хворі впродовж 1 місяця перебувають в стаціонарі, після чого лікування продовжують амбулаторно при проведенні щомісячно контрольних оглядів окуліста, лабораторному контролю сечі та крові, трансаміназної активності крові. Можливим є застосування редукованого об'єму МСТ (плаквеніл та Vit.E), однак з меншою ефективністю.

Таблиця 1.1

**Лікування максимальною дозою (делаягіл, плаквеніл)**

Розрахунок	Тривалість	Примітки
5-8 мг/кг/добу	6 місяців	Приймається ентерально ввечері 1раз на день, Проба – прийом 50% дози протягом 2-3 днів

Таблиця 1.2

**Лікування підтримуючою дозою (делаягіл, плаквеніл)**

Розрахунок	Тривалість	Примітки
2,5-4 мг/кг/добу	6 місяців	При необхідності курс продовжується до 12-18 місяців в дозі 25% від максимальної

**Побічні дії та ускладнення терапії делягілом**

Побічний ефект, ускладнення	Методи діагностики та контролю	Профілактика та корекція
Зниження гостроти зору, ретинопатія, катаракта	Спостереження у окуліста	Лікування у окуліста, зменшення дози чи відміна препарату
Токсичний гепатит	Аналіз крові загальний, печінкові проби, білково-осадкові проби, визначення лужної фосфатази, амілази крові, вірусологічні дослідження маркерів гепатиту В, С, дельта, УЗД органів черевної порожнини, гепатобілісцинтиграфія, консультація гастроентеролога, інфекціоніста	Дезинтоксикація, мембраностабілізатори, гепатопротектори ( гепабене, галстена, силібінін (легалон, карсил, силімарин), силібор, хофітол), антиоксиданти (токоферол, унітіол, левіт), поліпшення мікрогемо- та лімфоциркуляції (компламін, троксевазін), в разі необхідності відміна делягілу
Диспепсичні явища	Копрограма, аналіз кала на дисбіоз, ендоскопія, консультація гастроентеролога	Корекція дози препарату, детоксикація, антациди, спазмолітики, корекція дисбіозу
Зміна кольору волосся	Клінічний огляд	Має тимчасовий характер

**Гіпербарична оксигенація (ГБО)** – лікування стиснутим  $O_2$  показано хворим на ГН, СС незалежно від рівня протеїнурії, проводиться в барокамері типу РКМ (рекомпресійна камера мала) на базі автомобіля ЗІЛ –131. Курс лікування становить 10-20 сеансів ГБО тривалістю 55 хв., з яких 10 хвилин відводилося на рекомпресію та декомпресію. Під робочим тиском хворі перебувають впродовж 45 хвилин. Сеанси проводять щоденно протягом 5-6 днів з наступними 1-2-денними перервами. Щотижнево контролюють аналізи крові, сечі.

Застосування **інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)** – патогенетично обгрунтоване у хворих на ГН та ХГН, СС незалежно від показників артеріального тиску та рівня П. Позитивний вплив ІАПФ у хворих на ХГН пов'язаний не тільки з покращенням показників гемодинаміки (системної та внутрішньониркової), але й з іншими «не гемодинамічними» ефектами ІАПФ.

Тривалість лікування ІАПФ – 6 місяців з подальшим вирішенням про тимчасове припинення лікування за умови досягнення доброго ефекту або продовження до 12 місяців.

Серед інгібіторів АПФ препаратами вибору є еналаприл, лізиноприл, квинаприл, раміприл, а при підвищенні креатиніну – моноприл або моексіприл в середніх терапевтичних дозах. З метою антипротеїнуричного ефекту доза ІАПФ підвищується в 2-4 рази від початкової. Дози ІАПФ на прикладі еналаприлу. Гіпотензивний ефект – 0,3-0,4 мг/кг, антипротеїнуричний – 0,5-0,8 мг/кг, протисклеротичний – 0,9-2,0 мг/кг.

Доцільне застосування ІАПФ як у вигляді монотерапії, так і в комплексі з гепарином, НМГ, курантилом, МСТ, ГБО.

При прогресуванні процесу і формуванні порушення функції нирок призначається поєднана терапія ІАПФ та АРА в максимальній дозі (наприклад, на 30 мг маси тіла моноприл 5-10 мг двічі на день + апровель 75 мг на добу) в умовах стаціонару під контролем АТ(щоденно) і показників азотемії (щотижня).

ГН, СС можна починати лікувати не зважаючи на результати морфологічного діагнозу (див. Рис.).

На кожному з етапів лікування, за умов неефективності попереднього запропонованого методу або за наявністю протипоказань, лікування можна припинити та віддати перевагу іншому. Однак, при відсутності протипоказань лікування ГН з СС необхідно проводити в повному об'ємі.

**Критерії ефективності лікування** хворих з СС з/або без ГК проводиться за динамікою П та ГК. Виділяють 3 варіанти ефекту:

1. Ефект за П: зменшення П у 2 та більше разів, при відсутності позитивної динаміки гематурії.

2. Ефект за гематурією: зменшення гематурії у 2 та більше разів, при рівні П, що істотно не змінився.

3. Ефект за гематурією та П.

Ефект лікування розцінюють як добрий у випадках позитивної динаміки П та гематурії, задовільний (частковий) – при позитивній динаміці за однією з ознак. Лікування може супроводжуватися відсутністю ефекту, коли П не зменшується, або зменшується менше ніж у 2 рази, а також при відсутності аналогічної динаміки гематурії.

Незалежно від виду лікування клініко-лабораторні показники можуть погіршуватися і тоді констатують погіршення (збільшення П), або розвиток артеріальної гіпертензії.

**Критерії досягнення повної ремісії:** нормалізація результатів аналізів сечі, ліквідація екстраренальних проявів ГН.

**Критерії прогресування:** розвиток нефротичного синдрому; збереження сечового синдрому більше року, розвиток злоякісної гіпертензії, розвиток хронічної ниркової недостатності (див. відповідні протоколи).

**Санаторно-курортне лікування ГН, СС** тривалістю 48 днів в до- і гіпертензивній стадіях доцільне в умовах України (нефрологічні санаторії Південного берега Крима – Ялта) показане хворим у фазі ремісії з травня до вересня.

**Диспансерне спостереження – амбулаторно:** 1 раз на місяць – аналіз сечі загальний, визначення добової протеїнурії, аналіз крові загальний, 1 раз на 3 місяці біохімія крові (креатинін, сечовина).

**Ускладнення:** ангіоспастична енцефалопатія; порушення азотовидільної функції нирок. Лікування ангіоспастичної енцефалопатії: реанімаційні заходи, які передбачають призначення трьох, або більше препаратів з таких груп – ІАПФ, діуретики швидкої дії (фуросемід, буметанід, торасемід), фізіотенс, антагоністи кальцію (амлодипін або фелодипін), бета-адреноблокатори (целіпролол), АРА-II, альфа-адреноміметики центральної дії та адреноблокатори периферійної дії.

Лікування порушень азотовидільної функції нирок: малобілкова дієта, інфузійна терапія з форсуванням діурезу, ентеросорбція, застосування кетостерилу, леспенефрилу та їх аналогів. Докладніше див. Протокол лікування ХНН

### **ПОНЯТТЯ ПРО ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК**

З 2002 р. з ініціативи Національної нефрологічного союзу США введено поняття та класифікацію стадій хронічного захворювання нирок. З 2003 г термін «хронічне захворювання нирок» запропоновано використовувати також в дитячій нефрології. Нині це поняття широко використовують в європейській літературі і рекомендаціях. Наявність хронічного захворювання нирок (ХЗН) слід встановлювати незалежно від первинного діагнозу, ґрунтуючись на наявності ознак ураження нирок та показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). При цьому ХЗН можна розглядати як нозологічну одиницю.

Найчастіше лікарі діагностують хронічне захворювання нирок при наявності добової альбумінурії понад 300 мг (можливий еквівалент - протеїнурія 0,33 г/л в загальному аналізі сечі) або креатинін 0,132 ммоль/л - у чоловіків і 0,114 ммоль/л - у жінок. Найбільш інформативним є визначення співвідношення альбумін/креатинін (більше 30 мг) або білок/креатинін (понад 200 мг), яке, на жаль, поки що в Україні майже не використовують.

*Критерії визначення ХЗН:*

1. Ураження нирок триває більш ніж 3 місяці, на що вказують структурні або функціональні порушення нирок з / без зниження ШКФ, проявляється патологічними змінами або маркерами ураження нирок, зокрема відхиленнями в складі крові або сечі, або підлогу даними тестів візуалізації.

2. ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом більш ніж 3 місяці з/без інших ознак ураження нирок, наведених вище.

## Тактика ведення ХЗН

Ступінь ХНН	ШКФ, мл./хв	Тактика (кожний наступний етап передбачує виконання попередніх лікарських заходів)
Немає	>60 (з факторами ризику ХЗН)	Виявлення та усунення факторів ризику ХЗН
1	>90	Діагностика та лікування причин та відповідних супутніх станів, сповільнення прогресування (ренопротекція), зниження кардіоваскулярного ризику
2	60-89	Сповільнення прогресування
3	20-59	Діагностика та лікування ускладнень
4	15-29	Підготовка до замісної терапії
5	<15 або діалізна	Замісна терапія

У табл. вказано на наявність факторів ризику, які, відповідно до рекомендацій, поділяють на 4 групи:

1. Фактори, які ймовірно впливають на розвиток ХЗН (вік пацієнта, сімейний анамнез щодо наявності ХЗН у родичів, зменшення розмірів і об'єму нирок, низька маса тіла при народженні або недоношеність (дозрівання кількості нефронів спостерігають на 38 тижні внутрішньоутробного розвитку), низький соціальний статус і освітній рівень).

2. Фактори ризику, які ініціюють ХЗН, цукровий діабет 1 і 2 типів, артеріальна гіпертензія, аутоімунні захворювання, інфекції сечових шляхів, сечокам'яна хвороба, обструкція сечових шляхів, токсичний вплив ліків.

3. Фактори ризику, які призводять до прогресування ХЗН (висока ступінь протеїнурії або артеріальної гіпертензії, неналежна контроль гіперглікемії, куріння).

4. Фактори ризику кінцевої ступеня ХЗН (низька діалізна доза, тимчасовий судинний доступ, анемія, низький рівень альбумінів, пізніший початок діалізу).

Слід також зазначити, що формування ХНН завжди зумовлює артеріальну гіпертензію de novo (при її відсутності) за рахунок розвитку гіперреактивності симпатичної системи та еритропоетином- залізодефіцитної анемії.

### **Особливості змін у ротовій порожнині при гломерулонефриті і хронічній нирковій недостатності**

Особливо часто зміни в ротовій порожнині зустрічаються при гломерулонефриті і хронічній нирковій недостатності. Суб'єктивно вони проявляються сухістю, почуттям гіркоти і неприємним присмаком у роті. Вираженість цих симптомів звичайно обумовлена характером і тяжкістю захворювання нирок. Патогномонічними є зміни кольору і набряклість слизової оболонки. Постійна набряклість слизової оболонки порожнини рота обумовлена тими ж механізмами, що і ниркові набряки в

інших місцях. При хронічній нирковій недостатності виявлені значні зміни в паротидній слині: в її складі збільшується кількість сечовини і залишкового азоту. По мірі прогресування процесу і підвищення вмісту залишкового азоту і сечовини поряд із загальними змінами, характерними для уремії, внаслідок порушення трофіки можуть виникати некротичні зміни слизової оболонки порожнини рота. Ділянки некрозу утворюються в місцях травми (ретромолярна область, щоки, дно порожнини рота і альвеолярний відросток). Процес швидко поширюється вглиб, досягаючи підслизового шару нерідко пошкоджується надкостниця. У процес втягуються міжзубні перегородки альвеолярного відростка, в результаті чого іноді випадають зуби разом з кістковою тканиною альвеоли. Характерною особливістю таких виразок є обширність ураження при значній їх глибині, погане відторгнення некротичних мас, незначна болючість. Хворих турбують запах з рота (іноді вказують на запах сечовини), порушення слиновиділення.

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **А. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Фактори ризику захворювань нирок.

Клінічна і лабораторна діагностика захворювань нирок та невідкладних станів в нефрології.

Методи виявлення захворювань нирок у населення.

Обов'язкова програма обстеження хворого на захворювання нирок.

Клінічна класифікація хронічного захворювання нирок

Принципи лікування захворювань нирок та невідкладних станів в нефрології.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь**

#### **Завдання 1**

43-річний хворий вступив до нефрологічного відділення з масивними набряками. 2 роки лікувався амбулаторно. Постійно знаходили зміни в сечі. Двічі лікувався преднізолоном з позитивним ефектом. У сечі: питома вага – 1019, білок 4,0 г/л, Ер – немає, Л – 5-7 у п/з. Який діагноз найбільш імовірний?

**А. Хронічний гломерулонефрит**

В. Гострий гломерулонефрит

С. Амлоїдоз нирки

Д. Тубулоінтерстиціальний нефрит

Е. Хронічний пієлонефрит

**В. Вирішить декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми**

#### **Завдання 2**

Хворий 43 років доставлений у несвідомому стані. Протягом попередніх 7 днів у зв'язку із застудою приймав великі дози бісептолу. Напередодні ввечері стала



турбувати задишка, особливо в положенні лежачі, набрякли ноги, не мочився 2 доби. Вранці розвинулися судоми, знепритомнів. Об'єктивно: гучне дихання, 30/хв., набряки на ногах і попереку, пульс – 50/хв. Креатини плазми – 0,586 ммоль/л, калій плазми – 7,2 ммоль/л.

1. Чим обумовлений важкий стан хворого?

А. Дихальна недостатність

**В. Ниркова недостатність**

С. Печінкова недостатність

Д. Серцева недостатність

2. Яке лікування потрібно?

**А. Гемодіаліз**

В. Призначення великих доз верошпірону

С. Введення плазмозамісних засобів

Д. Призначення глюкокортикостероїдів

Е. Застосування гепарину

### Завдання 3

Хворий 37 років, поступив до реанімаційного відділення. Загальний стан дуже тяжкий. Сопор. Шкіра сіро-жовтуватого кольору, тургор знижений. Пульс частий, напружений. АТ – 160/110 мм рт.ст. Тонус м'язів підвищений. Гіперрефлексія. У повітрі запах аміаку.

1. Ваш попередній діагноз:

А. Алкогольна кома

**В. Уремична кома**

С. Гіперглікемічна кома

Д. Гіпоглікемічна кома

Е. Мозкова кома

2. З метою надання невідкладної допомоги застосовують все, крім:

А. Дезінтоксикація

В. Гемодіаліз

С. Промивання шлунку

**Д. В/в розчин калія хлориду**

Е. Плазмаферез

## МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### *Ситуаційні задачі.*

**Завдання 1.** Хвора С, 16 років звернулася до лікаря зі скаргами на головний біль, слабкість, набряклість обличчя і особливо повік. Страждає з 10-річного віку хронічним тонзилітом. За 2 тижні до розвитку вищевказаних змін відзначала болі в горлі та субфебрильної підвищення температури, але за медичною допомогою не зверталася, ходила на заняття в школу.

Об'єктивно, блідість шкірних покривів, одутлість обличчя та незначна набряклість вік. Мигдалини збільшені, рихлі, видно сліди гнійних пробок. Межі серцевої тупості не змінені. Тони кілька приглушені, діяльність ритмічна, на підставі серця акцент II тону на аорті. Перкуторний звук над легенями ясний, дихання везикулярне. АТ 164/109 мм рт.ст.

Питання

1. Попередній діагноз.
2. План обстеження.
3. План лікування.
4. Який прогноз за умови, якщо через 10 днів на тлі лікування АТ прийшов в норму.
5. Профілактичні заходи в подальшому

*ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ НА ЗАВДАННЯ 1.*

1. Гострий гломерулонефрит.
2. Аналіз крові, аналіз сечі, проба по Амбюрге або Нечипоренко, СРВ, протеїнограма, консультація ларинголога.
3. Бажано лікування провести в умовах стаціонару. План лікування: РД № 1, стіл № 7, антибактеріальна терапія, етіопатогенетична (антигістамінні, антиагрегатну, гіпотензивні), вітаміни.
4. Прогноз сприятливий, т.щ. нормалізувався АТ.
5. Лікування хронічного тонзиліту, диспансерне спостереження у дільничного лікаря, попередження ГРВІ, грипу та ін захворювань.

**Завдання 2.** Хворий Т., 27 років, скарги на набряки обличчя і гомілки. У сечі білок - 6,6 г/л, еритроцити 30 - 40 в полі зору, добова протеїнурія - 9,37 г, білок крові - 62,9 г/л. З метою діагностики та вибору лікування хворому проведено біопсія нирок. В анамнезі немає раніше перенесених хвороб нирок. При гістологічному обстеженні біоптату виявлений проліферативної-фібропластичний тип хронічного ГН. У наступні місяці у хворого залишився нефротичний синдром, періодично підвищується артеріальний тиск. Після переохолодження і порушення дієти посилилася протеїнурія, набряки, підвищення артеріального тиску.

Сформулюйте діагноз.

*Еталон відповіді на завдання 2:* Діагноз: ХЗН, 2 стадія: проліферативної-фібропластичний тип (дата біопсії), нефротичний синдром, АГ.

## **VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Питання діагностики та лікування інтерстиціального нефриту".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 2. ПІЕЛОНЕФРИТ. СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

Піелонефрит. Сечокам'яна хвороба. Визначення. Діагностика. Клінічні прояви, ускладнення. Диференційний діагноз сечового синдрому при гематурії, лейкоцитурії, протеїнурії. Первинна та вторинна профілактика. Роль санації вогнищ інфекції в профілактиці. Медикаментозне та немедикаментозне лікування. Існуючі стандарти лікування. Прогноз та працездатність.

### **I. Актуальність теми**

*Піелонефрити(ПН)* - це збірна група захворювань, різних за походженням і морфологічними проявами, що характеризуються ураженням каналцевого апарату нирок, в результаті чого розвивається склероз і ниркова недостатність. В даний час діагноз ПН у дорослих зустрічається досить нерідко. Це захворювання інфекційно-токсичної природи з переважним ураженням туболоінтерстиціальних сегментів нирок. Поширений повсюдно. Найчастіше хворіють люди з проявами метаболічних порушень у віці 40-60 років, трохи частіше чоловіки. Найчастіше виникає в країнах з холодним і вологим кліматом. У класифікації ВООЗ 1985 року ПН занесений до розділу тубулоінтерстиціальних захворювань нирок і рубрикований як гострий та хронічний тубулоінтерстиціальні нефрити. У вітчизняній медичній літературі до цього захворювання застосовують виключно терміни «гострий» та «хронічний ПН».

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати піелонефрит (ПН) і сечокам'яну хворобу(СКХ) та надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі:**

#### **Знати:**

- основні директивні документи МОЗ України щодо протоколів діагностики, лікування та профілактики захворювань в нефрології
- етіологію та патогенез ПН
- основні клінічні синдроми
- диференціальну діагностику
- основні принципи терапії
- роль лікаря-стоматолога в профілактиці нефрологічних захворювань;
- питання санітарно-просвітницької роботи.

#### **Вміти:**

- Проводити опитування та фокусоване фізикальне обстеження пацієнтів з основними нефрологічними захворюваннями.
- Виявляти основні типові варіанти перебігу та ускладнення захворювань сечовивідної системи.
- Складати план обстеження хворих з основними нефрологічними захворюваннями.

- На підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження проводити диференційний діагноз, обґрунтовувати діагноз при захворюваннях сечовивідної системи.

- Призначати лікування, визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при захворюваннях сечостатевої системи.

- Поставити діагноз ПН в типовому випадку, сформулювати його відповідно до класифікації

- Призначити відповідне лікування

#### **Оволодіти:**

- Навичками аналізувати дані лабораторних та інструментальних методів дослідження (загальні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові, аналіз сечі за Зимницьким та Нечипоренко, УЗД нирок, КТ, пієлографія).

- Навичками оцінки змін ротової порожнини у хворих з патологією нирок.

- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

#### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті.**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих (історій хвороб) на невідкладні стани в нефрології з докладним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування.

#### **V. Зміст теми**

Пієлонефрит (ПН) – це неспецифічне інфекційно-запальне захворювання ниркового інтерстицію з послідовним ураженням усіх ниркових структур, що призводить до формування вогнищового нефросклерозу.

На сьогодні не існує єдиної точки зору стосовно класифікації інфекцій сечової системи взагалі та пієлонефриту зокрема, що утруднює практичну роботу лікарів. Наведемо найбільш розповсюджені з них.

#### **Класифікація тубулоінтерстиціальних хвороб (ВООЗ,1985)**

- Гострий інфекційний тубулоінтерстиціальний нефрит (гострий ПН): бактеріальний; грибковий, вірусний.

- Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит, асоційований з системними інфекціями: стрептококова інфекція групи А; дифтерія; токсоплазмоз; легіонельоз; бруцельоз; вірусна інфекція; інші варіанти.

- Хронічний інфекційний тубулоінтерстиціальний нефрит (хронічний пієлонефрит): необструктивний рефлекс-асоційований хронічний ПН; хронічний

обструктивний ПН; ксантогранульоматозний ПН; малакоплакія; мегалоцитний інтерстиціальний нефрит; інші варіанти.

- Специфічні інфекції нирок туберкульоз, лепра, сифіліс, епідемічна геморагічна лихоманка; інші варіанти.

**За МКХ – 10 гострого та хронічного пієлонефриту, як самостійних рубрик, не існує**

N10 Гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит;

N11 Хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит;

N12 Неуточнений гострий чи хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит.

### **Класифікація пієлонефриту Н. А. Лопаткіна (1974)**

1. А. Гострий

серозний

гнійний (вогнищевий, абсцедуючий, дифузний)

некротичний

Б. Хронічний: фаза активного запалення, фаза латентного запалення, фаза ремісії.

2. А. Однобічний Б. Двобічний

3. А. Первинний Б. Вторинний

### **Морфологічна класифікація пієлонефриту**

(В.В. Серов та співавтори, 1985):

1. пієлонефрит з мінімальними змінами

2. пієлонефрит з тубулоінтерстиціальним компонентом (12,8%)

3. пієлонефрит зі стромально-клітинним компонентом (45,3%)

4. пієлонефрит зі стромально-судинним компонентом (11,2%)

5. змішана форма (11,4%)

6. зморщування нирки

**Необхідно розмежовувати поняття гострий пієлонефрит, хронічний пієлонефрит та рецидивуюча інфекція:** реінфекція, загострення, невдале лікування.

**Реінфекція** - 80% рецидивуючої інфекції-це відновлення бактеріурії з раніше виділеним чи іншим мікроорганізмом як етіологічним фактором через 7-10 днів після адекватної терапії. Той же мікроорганізм зустрічається, якщо він перси-стує в периуретральній ділянці. Реінфекцію можна попередити різноманітними профілактичними методами (див. нижче).

**Загострення** - це відновлення бактеріурії (тим самим мікроорганізмом) до 7-21 дня після адекватного лікування антибіотиками, що спочатку призвело до стерилізації сечі. Тому бакпосів сечі треба робити на 7-11 день після закінчення курсу антибактеріальної терапії. Найчастіше загострення зустрічається при урологічній

патології.

**Невдале лікування** - це неможливість досягти стерильності сечі під час терапії (недостатня взаємодія хворого і лікаря, неадекватне дозування, нечутливість мікроорганізму до уросептика, який використовується, зниження клубочкової фільтрації, зниження біодоступності препарату (гіпопротеїнемія).

### **Приклади формування клінічного діагнозу**

на догоспітальному етапі або в стаціонарі, як попередній, може бути встановлений діагноз: інфекція сечової системи (ІСС), але протягом 3 – 7 днів він повинен бути визначений топічно (уретрит, цистит, пієлонефрит, простатит).

Гострий неускладнений пієлонефрит.

Хронічний ускладнений пієлонефрит у фазі загострення. Двобічний полікістоз нирок. Артеріальна гіпертензія. Хронічна ниркова недостатність I ступеню.

### **Діагностичні критерії**

Насамперед необхідно встановити яка інфекція сечової системи має місце у хворого: неускладнена чи ускладнена. Встановлення критеріїв ускладнених інфекцій є важливим, оскільки визначає об'єм та тривалість лікування, а також умови його проведення. Критерії неускладненого та ускладненого пієлонефриту подані в табл.1.

## Гострий пієлонефрит

*Загальноклінічні симптоми:*

Критерії	Неускладнений	Ускладнений
Демографічні	Молоді невагітні жінки	Чоловіча стать та жінки, частіше похилого віку
Стан сечовивідних шляхів	Анатомічні та функціональні аномалії відсутні	Анатомічні та функціональні порушення
Інвазивні урологічні процедури	Немає	Цистоскопія, уретроскопія, катетеризація нирки та інші ендоуретральні маніпуляції
Супутні захворювання	Відсутні	Сечокам'яна хвороба, кісти нирок, цукровий діабет, гіперплазія передміхурової залози та інші
Репродуктивний статус	Сексуально активні жінки	Вагітні, постменопаузальний період
Збудники	Переважно один	Може бути мікстінфекція
Лікування	Амбулаторне	Стаціонарне

- підвищення температури тіла до фебрильних цифр;
- пропасниця, проливний піт;
- артралгії та міалгії;
- може бути картина бактеріємічного шоку.
- головний біль, інколи запаморочення;
- тошнота, блювота;

*Місцеві симптоми:*

- біль та напруга м'язів у поперековій ділянці;
- дизурія, ніктурія, полакіурія;
- імперативні сечовипускання.

*Загальний аналіз крові:*

- лейкоцитоз, зміщення лейкоцитарної формули вліво;
- підвищення ШОЕ.

*Загальний аналіз сечі:*

- лейкоцитурія (піурія);
- протеїнурія та еритроцитурія (може бути мінімальною або відсутня);
- циліндрурія.

*Бактеріологічне дослідження сечі та видова ідентифікація збудника:*

- рівень бактеріурії  $\geq 10^5$  КУО/мл;
- найчастіші збудники – E. Coli, staphylococcus, streptococcus, klebsiella,
- proteus, enterobacter, pseudomonas.

*Біохімічний аналіз крові:*

- підвищення рівня С-реактивного білку;
- підвищення рівня  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів;
- можливе підвищення рівня сечовини та креатиніну;
- зниження концентрації загального білка (у важких випадках);
- гіперглікемія (у важких випадках);
- гіпербілірубінемія (у важких випадках);
- гіперфібриногенемія, зниження рівня антитромбіну III та фібринолітичної активності (ознаки ДВС-синдрому).

*Ультразвукове дослідження:*

- збільшення в об'ємі ураженої нирки, потовщення та зниження ехогеності паренхіми за рахунок її набряку та гіперемії, збільшення кортико-медулярного індексу, розширення чашково-мискової системи.

### **ХРОНІЧНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ**

*При загостренні:*

- клінічна картина та зміни лабораторних і інструментальних показників аналогічні змінам при гострому ПН.

*При латентному перебізі:*

*Клінічні симптоми:*

- періодичне “безпричинне” підвищення температури тіла до субфебрильних цифр;
- періодично напади пропасниці, особливо у нічний час;
- загальна слабкість, втомлюваність, головний біль;
- тошнота, блювота;
- сухість шкіри;
- підвищення артеріального тиску.

*Місцеві симптоми:*

- відчуття болю (ниючого характеру) та важкості у поперековій ділянці;
- дизурія, ніктурія, полакіурія;

*Загальний аналіз крові:*

- лейкоцитоз, зміщення лейкоцитарної формули вліво (не обов'язково);
- прискорення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ).

*Зміни у аналізах сечі:*

- помірна лейкоцитурія;
- можлива еритроцитурія;
- помірна протеїнурія (до 1,5 г/л);
- циліндрурія.

*Біохімічний аналіз крові:*

- можуть спостерігатися патологічні зміни аналогічні змінам при гломерулонефриті, але вони менше виражені а частіше взагалі відсутні.



*Ультразвукове дослідження нирок:*

- асиметричні зміни розмірів нирок;
- розширення та деформація чашково-мискової системи;
- зменшення нирки (нирок) у розмірі;
- зменшення товщини паренхіми (як вогнищового, так і тотального характеру);
- відсутнє чітке диференціювання синуса від паренхіми.

*Екскреторна урографія:*

- розширення та деформація чашечок, мисок та сечоводів;
- асиметрія розмірів нирок;
- зміни показників рено-кортикального індексу, позитивний симптом Ходстона.

## Стандарти параклінічних досліджень

### Лабораторні дослідження

Обов'язкові:

<b>Вид обстеження</b>	<b>На етапі діагностики та лікування</b>	<b>Примітки</b>
загальний аналіз крові	на етапі діагностики та при контролі лікування	
біохімічний аналіз крові з протеїнограмою, визначенням рівню креатиніну та сечовини	на етапі діагностики та при контролі лікування	
загальний аналіз сечі	1 р/тиждень та при контролі лікування	1 р/міс у період профілактичного лікування
бактеріальне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків	до початку лікування, на 7-10 день, контроль	1 р/3 міс у період профілактичного лікування
двостаканна проба	на етапі діагностики та при контролі лікування	
визначення добової екскреції білка	на етапі діагностики та при контролі лікування	
аналіз сечі за Нечипоренком	на етапі діагностики та при контролі лікування	
визначення продуктів деградації сполучної тканини (С-реактивний білок)	на етапі діагностики та при контролі лікування	
визначення продуктів деградації фібрину в сироватці крові	на етапі діагностики	
печінкові проби (АлТ, АсТ, білірубін і його фракції)	на етапі діагностики	
визначення рівня глюкози крові	на етапі діагностики	

### Додаткові дослідження:

- серологічні дослідження для визначення антитіл у складі Ig G, M до вірусів кору, цитомегалії, герпеса, тощо;
- обстеження на TORCH-інфекцію;
- лейкоцитарна формула сечі;
- дослідження вмісту уратів, фосфатів, оксалатів у крові та їх екскреція з сечею;
- пункційна біопсія нирки.

### Інструментальні дослідження

Вид обстеження	На етапі діагностики та лікування	Примітки
Контроль артеріального тиску	При наявності артеріальної гіпертензії	щоденно
Контроль ваги тіла	При набряках	щоденно
	В інших випадках	1 раз на 1-2 місяці
ЕКГ	На етапі діагностики	одноразово та за необхідністю
УЗД нирок та сечовивідної системи	На етапі діагностики та при контролі лікування	за наявності показань – раз на півроку
УЗД органів черевної порожнини	На етапі діагностики	одноразово та за необхідністю
Рентгенологічне дослідження сечової системи	На етапі діагностики за необхідністю	одноразово
Радіонуклідні дослідження (непряма ренангіографія, динамічна та статична реносцинтиграфія)	На етапі діагностики та при контролі лікування	одноразово та за необхідністю

### Консультації спеціалістів:

- уролога;
- гінеколога;
- окуліста (за необхідністю);
- кардіолога (за необхідністю);
- ендокринолога (за необхідністю).

### Принципи лікування

Лікування гострого ПН здійснюється в умовах урологічного або нефрологічного (за умов виключення необхідності оперативного втручання) стаціонарів. Хронічний ПН у фазі загострення лікується у нефрологічному стаціонарі та включає режим, діету, призначення антибактеріальної терапії та симптоматичних засобів в залежності від важкості, ускладнень, додаткових характеристик та супутньої патології. Амбулаторне лікування можливе у хворих з неважким гострим або загостренням

хронічного пієлонефриту при відсутності інтоксикаційного синдрому. Основою лікування є антибактеріальна терапія. При гострому ПН антибактеріальна терапія призначається емпірично, після посіву сечі на стерильність і визначення чутливості до антибіотиків та уточнення діагнозу. При загостренні хронічного, враховуючи дані попередніх бактеріальних досліджень сечі. Обсяг і тривалість терапії залежить від віку, статі хворого, наявності ускладнень, супутньої патології та частоти рецидивів.

### **Терапія гострого ПН**

Принципи:

1. При неможливості виконати посів сечі лікування слід починати із застосування антибактеріальних препаратів широкого спектру дії.

2. За відсутності позитивної клініко-лабораторної динаміки протягом 48 годин антибактеріальний препарат слід змінити.

3. Антибактеріальне лікування слід продовжувати до повної клініко-лабораторної ремісії.

4. При підозрі на формування апостематозу слід призначити внутрішньовенно мефоксин 1-2 г кожні 8 годин, тісам 250-1000 мг через 6-12 годин, фтор-хінолони 400-1000 мг/добу.

5. Дозування антибактеріальних засобів співвідносити з функціональним станом нирок, при його порушенні використовувати препарати з переважно печінковим шляхом метаболізму (цефоперазон, цефобід, цефтріаксон).

6. За наявності порушеного функціонального стану нирок можливим є застосування препаратів з нирковою секрецією; перша доза середньотералевтична, наступна доза та інтервал між введеннями залежить від рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ більше 30 мл/хв - 1/2 дози через 12 годин, при ШКФ менше 30 мл/хв 1/2 дози через 24 години). (Варіанти):

Антибіотики (гентаміцин в/в 1,5 мг/кг, а потім 1 мг/кг 2 рази на день в/в + ампіцилін 1 г/6 годин+в/в гідратація + сечогінні + еуфілін + анальгетики.

Щодоби потрібно контролювати креатинінемію.

Якщо функція нирок порушена, гентаміцин замінити на цефтріаксон (1-2 г/добу), або цефуросим (1,5 г/6 годин), або цефтазидим (2 г/8 годин).

При ШКФ більше 30 мл/хв доза стандартна.

При ШКФ більше 10, але менше 30 мл/хв в/в 2 г, потім по 1 г кожні 12 годин.

При ШКФ менше 10 мл/хв 2,0 в/в, потім 1 г кожні 24 години.

Об'єм пиття - 2-2,5 л/добу.

Так лікувати треба 7-14 днів, якщо ПН неускладнений, якщо є ускладнення.

Антибактеріальну терапію продовжують до 6 тижнів. Або:

Протягом 3 місяців хіміопрепарат залежно від антибіотикограми - 2 тижні хіміо-, 2 тижні фітопрепарат, потім 1 тиждень хіміо-, 3 тижні фітопрепарат. Підтримуюча доза фурагіну (1/2-1/3 від вихідної дози 1 раз на ніч 4-6 тижнів).

Або:

Безперервна хіміотерапія протягом 6-8 тиж. (з протигрибковими препаратами).

2-4 тижневий курс антибіотиків + уросептики, міняючи препарати відповідно антибіотикограмі кожні 10 днів. Після нормалізації аналізів 2-3 місяці переривчастий курс уросептиків на фоні фітотерапії.

Антибіотики + уросептики протягом 12 тижнів, потім протягом 3-9 місяців - переривчаста терапія.

Якщо в сечі виявляють синьогнійну паличку, доцільно призначити аміноглікозиди, антипсевдомонадні пеніциліни або цефалоспорины III покоління.

При важких формах ПН препаратами вибору, які призначаються в/в у максимальній дозі з урахуванням функціонального стану нирок, є фторхінолони, цефалоспорины III покоління та карбапенеми (антибіотики стратегічного резерву, при безуспішності попередньої терапії).

### **Принципи лікування хронічного ПН**

- 1) комплексність (не тільки антибактеріальна терапія) лікування має бути: етіологічним; патогенетичним; підвищення резистентності нирки до інфекції (покращання кровообігу, обмінних процесів);
- 2) чим важчий перебіг, тим триваліше лікування;
- 3) протирецидивна терапія;
- 4) санаторно-курортне лікування.

Кожне загострення лікується як гострий ПН, але курс лікування продовжується до 6 тижнів.

Об'єм антибактеріальної терапії визначається видом збудника, ступенем важкості хвороби, станом функції нирок.

### **Принципи лікування зворотної інфекції**

1. За умови **рецидиву** - ліквідація обструкції, лікування простатиту, антибактеріальна терапія 6-8 тижнів, як при гострому ПН.

2. При **реінфекції** - якщо більше 3 епізодів на рік, необхідна довготривала профілактика:

- триметоприм-сульфометоксазол - 180/90 мг на добу чи 3 дні на тиждень;
- нітрофурантоїн - 50 мг/день;
- триметоприм - 50 мг (1/2 таб/день).

**Фітотерапія** проводиться не більше 2-3 тижнів, у фазі неповної ремісії; збори повинні складатися не більше, як із 3 трав;

*протипоказання до фітотерапії:*

- гіпероксалурія,
- ниркові дисплазії,
- аномалії розвитку нирок і сечовивідної системи.

### **Режим фізичного навантаження**

У періоді розгорнутих клінічних проявів – ліжковий щадний режим протягом щонайменше тижня від початку захворювання (чи загострення).

Розширення режиму (кімнатний) - при зменшенні активності патологічного

процесу. Поступове включення лікувальної фізкультури.

Період ремісії - загальний режим за віком з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, виключенням переохолоджень.

На фоні протирецидивної терапії рекомендовано продовжити амбулаторне спостереження. Протипоказані фізичні та психічні перевантаження, переохолодження.

Наявність гіпертензії у хворих на пієлонефрит вимагає зменшення у раціоні солі та продуктів з підвищеним її вмістом (ковбаси, копченості, гострі сири, шинка). Не можна вживати соління, копченості, свіжий кріп та петрушку - продукти, багаті на сіль та ефірні олії.

### **Дієтотерапія**

Дієта № 7 з обмеженням гострої їжі, приправ, кухонної солі. Прийом 2-2,5 л рідини переважно у вигляді настоїв лікарських рослин. При розвитку ХНН – обмеження білку. Поза загостренням, при нормальному артеріальному тиску, прийом солі може не обмежуватись. Хворим з необструктивним пієлонефритом, рекомендують включати до харчування кавуни, дині та гарбуз.

### **Гіпотензивні препарати**

Як правило, призначаються при рівні діастолічного тиску вище за 95 мм рт.ст. Препаратами вибору є інгібітори АПФ,. Докладніше гіпотензивну терапію викладено у "Протоколі лікування хворих з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок».

### **Моніторинг хворих**

Перший контрольний бактпосів сечі необхідно виконувати на 7-10 день після нормалізації клініко-лабораторних показників захворювання. При підтвердженій ерадикації збудників – обстеження через 1 міс або продовження лікування (рецидивуючий перебіг). Якщо у бакпосіві сечі збудник визначається – курс лікування продовжити альтернативною групою препаратів на 7-14 діб до повної ерадикації збудника.

Визначення специфічних збудників (при TORCH-інфекції) проводиться через 1,5 місяця після закінчення лікування.

**При лікуванні матерів, які годують немовлят**, треба враховувати, що в молоко не потрапляють: амоксицилін, піперацилін, азлоцилін, цефоперазин, цефобід, нітрофурані.

Їм протипоказані: оксигіноліни; препарати налідиксової кислоти; фторхіно-лони; левоміцетини; тетрацикліни; аміноглікозиди; сульфаніламідиди; триметоприм.

### **Протирецидивна терапія.**

Основними причинами рецидивуючого перебігу захворювання є: рецидив, реінфекція та неадекватне лікування. Диференціювати реінфекцію та рецидив можна лише за допомогою регулярного мікробіологічного обстеження сечі. Також причинами рецидивуючого перебігу можуть бути: неправильна інтерпретація результатів бактеріального дослідження сечі, неадекватна доза антибактеріальних препаратів, недостатня тривалість лікування та неадекватна профілактика.

Виходячи з практичних потреб адекватної оцінки бактеріурії пропонуємо алгоритм інтерпретації результатів бактеріального дослідження сечі (рис.1).

**Проти рецидивне лікування** проводиться від 2 місяців до 2 років.

*Наприклад:*

I тиждень місяця - клюквовий морс, відвар шипшини, вітаміни. II, III - польовий хвощ (I дес. ложка), корінь солодки (I ст. л.), толокнянка (I дес. ложка).

IV - антибактеріальні препарати. Або:

I місяць: лист берези, шишки хмелю, кримська троянда (квіти);

II місяць: плоди суниці, польовий хвощ;

III місяць: листя толокнянки, листя брусники, плоди шипшини.

Плюс: екстракт алое, ехінацин або імунал перші 2 тижні кожного місяця.

**Профілактика загострень хронічного ПН:** санація вогнищ інфекції, усунення причин, які заважають відтоку сечі, факторів ризику, зокрема безсимптомна бактеріурія у вагітних треба лікувати.

Застосовувати катетер лише в крайніх випадках з наступним призначенням антибактеріальних засобів (5-НОК - 8 таб/добу).

**Критерії ефективності лікування ПН**

- одужання- повна нормалізація клініко-лабораторних показників (гострий ПН);
- клініко-лабораторна ремісія - відсутність клінічних проявів, нормалізація лабораторних показників крові, зменшення лейкоцитурії та відсутність діагностично-значущої бактеріурії (хронічний ускладнений ПН);

- без ефекту – відсутність позитивної динаміки клініко-лабораторних показників.

Критерії ефективності застосованої терапії визначаються:

**тривалістю ремісії;**

**ознаками хронізації ПН;**

**частотою рецидивування;**

**якістю життя пацієнта;**

**Диспансеризація** здійснюється нефрологом в поліклініці за місцем проживання.

При ремісії ПН - повне клініко-лабораторне обстеження, а потім рентгенологічне обстеження - 1 раз на 6 місяців. При хронічній нирковій недостатності (ХНН) - раз на 2-3 місяці, при її швидкому прогресуванні - щомісячно повне клініко-лабораторне обстеження.

При латентному ПН - виключити фізичні перевантаження, переохолодження, перегрівання, роботу в нічні зміни.

При рецидивуючому перебізі з частими загостреннями показана денна робота у теплом, сухому приміщенні.

II група інвалідності показана при наявності злоякісної гіпертензії та ХНН II ступеня.

## **СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА**

Розповсюдженість СКХ на Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань після інфекції сечових шляхів.

Цей показник на Україні за останні 4 роки зросла в 1,2 рази, кількість хворих сягає понад 160 тисяч осіб - це 973,5 випадків на 100 тисяч дорослого населення.

Темпи приросту поширеності складають 0,16-0,22, частота СКХ сягає 30-45% від усієї урологічної патології. Хворіють на СКХ здебільшого люди молодого працездатного віку, захворювання протікає з явищами гострого та хронічного пієлонефриту, частими рецидивами СКХ (30-80%), що, в свою чергу, призводить до виникнення ниркової недостатності, інвалідизації та смертності хворих.

### ***Етіологія та патогенез***

Етіологія та патогенез СКХ до сьогодні повністю не встановлені.

Генез ниркових каменів розділяється на каузальний (причинний) та формальний. Каузальний - головну увагу приділяє етіологічним факторам СКХ, формальний – пояснює фізико-хімічні умови утворення каменя і умови, що сприяють процесу каменеутворення. Патогенез каменеутворення в нирках розділяється в залежності від виду кристалурії, рН сечі, екскреції того чи іншого виду мінеральних солей, сечової, щавлевої кислот, їх солей, натрію, амонію, магнію та інших факторів.

Каменеутворення – складний фізико-хімічний процес, в основі якого лежить порушення колоїдної рівноваги в сечі. Сеча являє собою пересичений розчин. При нормальному її стані каменеутворення не виникає, тому що захисні колоїди сприяють розчиненню чи дисперсії її складових частин. Захисні колоїди – мукополісахариди, високомолекулярні полісахариди, в складі яких є білковий компонент –аміноцукор, знаходяться в сечі, плазмі крові. При недостатній концентрації захисних колоїдів певна кількість молекул утворює ядро (міцелу) каменя. В певних випадках ядром каменя можуть бути: фібрин, згусток крові, аморфний осад, клітинний та тканинний детрити, чужорідні тіла. Подальший процес каменеутворення залежить від рН сечі, концентрації каменеутворюючих солей і складу сечових колоїдів.

Уролітіаз є мультифакторним захворюванням, в основі якого лежить взаємодія генотипу з зовнішнім середовищем. В певній мірі відіграють свою роль і фактори спадковості: тубулопатій, сольових діатезів. В етіології СКХ розрізняються місцеві та загальні фактори каменеутворення. В патогенезі каменеутворення одну з основних ролей відіграють каналцеві ураження. В результаті дистрофічних змін епітелію ниркових каналців відбуваються зміни в білковому та полісахаридному обміні, що при певних умовах можуть призвести до утворення мікролітів, кожний з яких, в свою чергу, може стати ядром (матрицею) сечового каменя. Канальцеві ураження здебільшого обумовлені загальними факторами: авітамінозом А, Д, передозуванням вітаміну Д, інтоксикація паратгормоном при первинному гіперпаратиреоїдизмі, бактеріальна інтоксикація. Місцеві причини каменеутворення: обструкція, порушення уродинаміки, являються умовними факторами.

В певних випадках СКХ розвивається на фоні підвищення екскреції кальцію при системних захворюваннях скелету, тяжких травмах кісток. При порушенні пуринового обміну (подагра) часто супутньою є уратакам’яна хвороба. Певну роль в формуванні СКХ відіграють ендогенні фактори, до яких відносяться питна вода, продукти харчування, недостатність мікроелементів, вітамінів і тощо, а також деякі ліки.

### ***Склад сечових каменів***

Сечові камені являються змішаними і в своєму складі мають мінерали та органічну речовину. За своєю хімічною будовою камені нирок розподіляються на оксалати, фосфати, урати, карбонати та інші. Кількісне співвідношення каменів нирок за складом дорівнює: оксалати – 58-60%, урати – 20-25%, фосфати – 10-12 %, карбонати - 1-4 %, цистинові – 1-3%, рідкісні камені нирок – холестеринові, ксантинові, кремнієві. Оксалати складаються з кальцієвих солей щавелевої кислоти, урати – з сечової кислоти та її натрієвої і амонійної солей. Фосфати – з кальцієвих, магнієвих та амонійних солей фосфорної кислоти. Карбонати – кальцієві та магнієві солі вуглецевої кислоти.

Камені нирок можуть бути поодинокі, множинні, одно- та двобічні, різні за величиною – від 0,1 до 10-15 см і більше, з масою від мг до 1-2 кг і більше. Камені, що вповнюють всю порожнинну систему нирки,- коралоподібні. Повторно утворені камені після видалення попередніх з сечовивідних шляхів – рецидивні. Рецидиви нефролітіазу сягають до 20-65%.

### ***Клінічна картина нефролітіазу***

СКХ проявляється характерними симптомами, що обумовлені порушеннями уродинаміки та функції нирки з приєднанням запальних процесів сечових шляхів і нирки. Основними симптомами нефролітіазу є: біль, гематурія, дизуричні розлади, відходження конкрементів, обтураційна анурія, і як ускладнення – лихоманка. Вона виникає на фоні обструкції нирки і при гострому пієлонефриті.

### ***Діагностика СКХ***

Діагноз СКХ ставиться на основі специфічних симптомів, об'єктивного обстеження, УЗД, рентгенологічних та лабораторних даних.

- УЗД нирки: в порожнинній системі нирки візуалізується ехопозитивна тінь певної форми та розмірів. При порушенні відтоку сечі з миски – розширення порожнинної системи нирки чи певної групи чашок.

- Оглядова урографія: при рентген позитивних каменях в проекції нирки чітко виділяється тінь одного чи декількох конкрементів певної форми і розмірів.

- Екскреторна урографія: визначається функціональний стан нирки, зміни з боку миски та чашок, їх розширення, деформація, дефекти наповнення в мисці.

- Ретроградна уретеропієлографія (з киснем чи контрастною рідиною): виконується при рентгеннегативних каменях нирки. На пневмопієлограмі відрізняють округлі тіні каменів, з контрастною рідиною – дефекти наповнення.

- Радіоізотопна ренографія: визначається функціональний стан нирок – секреторна та екскреторна функції.

- Ниркова ангіографія: виконується при можливих варіантах часткової резекції нирки, анатрофічній нефролітотомії.

- Комп'ютерна томографія: виконується в випадках неконтрастних каменів або при наявності СКХ та пухлини нирки.

З лабораторних методів дослідження використовують всі загальноприйняті



методи обстеження:

- загальний аналіз сечі,
- рН сечі - триразово, транспорт солей,
- аналіз сечі за Нечипоренком,
- аналіз сечі на активні лейкоцити,
- посів на стерильність, антибіотико грама,
- повний загальний аналіз крові,
- група крові, Rh – фактор,
- глюкоза крові,
- протромбіновий індекс,
- креатинін, сечовина крові,
- печінкові проби,
- загальний білок, фракції крові,
- холестерин,
- ЕКГ.

Характерними для СКХ є: біль, лейкоцитурія, гематурія, протеїнурія. При ХНН – підвищення вмісту сечовини, креатиніну в крові. При загостренні пієлонефриту – ріст ШОЕ, лейкоцитозу, гіпертермія.

#### ***Загальні підходи до лікування СКХ***

Одним з важливих етапів в лікуванні СКХ є видалення каменя – перевести стан хворого з «камяного» в «передкам'яний». Наступним етапом в лікуванні СКХ є проведення корекції головних та другорядних факторів ризику СКХ до норми з подальшим амбулаторним диспансерним наглядом на протязі до 3-5 років.

На сьогодні при видаленні каменів нирок до 2 см широко застосовується дистанційна літотрипсія (ДЛТ). В випадках неможливості проведення ДЛТ, виконується хірургічне втручання – пієлолітотомія. При певних умовах виконується черезшкірна нефролітотрипсія, нефролітоекстракція. Хірургічне втручання на нирці (при наявності коралоподібних, рецидивних, множинних каменів) закінчується накладанням нефростом для зовнішнього дронування нирки. Нефростоми видаляються після відновлення пасажу сечі через 10-14 діб. Складними при хірургічному видаленні є рецидивні коралоподібні камені 3-4 ст та рецидивні коралоподібні камені єдиної нирки. В цих випадках часто застосовується комбіноване видалення каменів: пієлонефролітотомія, чи анатрофічна нефролітотомія з тимчасовим відключенням кровотоку нирки, однією чи декількома нефростомами. В деяких випадках показане прикриття гемодіалізу.

При гнійних ускладненнях СКХ – пієнефроз, абсцес нирки, пара нефрит і відсутності функції нирки виконується нефректомія.

В післяопераційний період проводять загальноприйняті – інфузійну, антибактеріальну, симптоматичну терапію і ( в певних випадках) ранню метафілактичну терапію, застосовуючи перфузію порожнинної системи нирки антисептичними розчинами, літолітичними розчинами, ферментами та

антибіотиками. Наступним етапом в лікуванні СКХ є метафілактика, чи протирецидивне лікування.

### ***Загальні підходи до протирецидивного лікування СКХ***

В основі рецидивування сечових каменів лежать два головних фактори ризику:

1. Недостатність протеолізу сечі, котрий призводить до формування білкової матриці ниркового каменя;

2. Оптимальний для кристалізації сечових солей діапазон рН сечі в пересиченому розчині сечі, що обумовлює преципітацію каменеутворюючих солей та формування кристалічної (мінеральної) частини каменя.

Другорядні фактори ризику нефролітіазу: інфекції сечового тракту, наявність слизу, детриту, злушеного епітелію, солей, піску, залишків каменів після їх видалення, порушення уродинаміки.

Підвищення протеолітичної активності може бути досягнуто шляхом прийому ферментативних препаратів. При кислій сечі з рН до 5,7 – призначення орального прийому пепсину, ацидін-пепсину. При рН сечі вище 5,8 призначаються препарати типу фестал, панзинорм, дигестал та інші, в склад яких входить протеолітичний фермент трипсин. Ферментативні препарати призначаються по 14 днів кожного місяця на протязі 3-4 місяців.

Одним з основних факторів ризику СКХ є концентрація водневих іонів сечі, яка виражається в показниках рН. При кислій сечі ( рН 4,0-5,6) необхідно застосовувати препарати, в складі яких є лимонна кислота, що підлужує сечу: Ураліт-У, Магурліт, Блемарен, Солімок, Солуран та інші. Препарати приймаються згідно інструкції на протязі 1-3-6-12 місяців під постійним контролем рН сечі, з додержанням цього показника в межах 6,2-6,8, під наглядом лікаря. Паралельно, при корекції рН сечі, необхідно проводити корекцію рівня сечової кислоти сироватки крові шляхом прийому урикозостатиків: аллопуринолу, аллополу, алломарону, мілуруті та інш., на протязі 2-3 місяців. На фоні проведення даної терапії рекомендується дієтотерапія з обмеженням м'ясопродуктів, фітотерапія, антибактеріальна терапія, посилений водний режим.

При протирецидивному (метафілактичному) лікуванні оксалатних каменів рекомендується: блемарен, урол, ксидифон, цистон (згідно інструкції) на протязі 2-3 місяців в комбінації з аллопуринолом. Дієта повинна бути збіднена на вміст кальцію. Потрібен посилений водний режим, фіто- і антибактеріальна терапії (згідно антибіотикограми).

В утворенні фосфорнокислих каменів, що проходить в лужній сечі при рН 6,8-7,0 та вище, значну роль відіграють мікроорганізми, особливо всі види *Proteus*, за рахунок ферменту уреазы, що розщеплює сечовину сечі до амонію і тим самим підлужнює середовище. В певній мірі при проведенні корекції фосфатурії необхідно диференціювати істинну та хибну фосфатурії. Хибна фосфатурія завжди обумовлена наявністю мікроорганізмів, для таких випадків показана антибіотикотерапія. Істинна фосфатурія можлива при нейрогенних захворюваннях чи хворобах шлунку,

рекомендується лікування цих захворювань. При метафілактиці фосфатів необхідними умовами є: корекція рівня протеолізу сечі (дивись вище), антибактеріальна терапія згідно посіву сечі, корекція рН сечі з лужної в бік підкислення. При цьому рекомендуються: марена красильна, марелін, літовіт-У, хлористоводна (соляна) кислота, бензойна кислота, хлорид амонію, метіонін (призначення згідно інструкції) на протязі 2-3 місяців, чи курсами 2 місяці. Вищевказана терапія повинна доповнюватись дієтотерапією з виключенням цитрусових, свіжого молока та молочних продуктів і превалюванням м'ясної дієти. До певної міри є корисною фітотерапія, вживання журавлини, облепіхи, брусниці, насіння дикої моркви.

При протирецидивному (метафілактичному) лікуванні цистинових каменів рекомендовано: пеніцилінамід, артамін, Блемарен.

Метафілактика СКХ повинна проводитись під постійним наглядом лікаря, з контролем УЗД кожен 1-3 місяці, а при необхідності – з рентенобстеженням.

### **Особливості змін у ротовій порожнині при пієлонефриті**

Ураження слизової оболонки порожнини рота при пієлонефриті проявляється блідістю і іноді ціанозом слизової оболонки губ і ясен, ціанозом слизової оболонки язика, гніздною згладженістю ниткоподібних сосочків язика, гіпертрофією грибоподібних сосочків. У хворих спостерігається хейліт, обумовлений гіповітамінозом в наслідок антибактеріальної терапії. Агресивний перебіг карієсу характеризується інтенсивною декальцинацією твердих тканин зубів, відсутністю тенденції до обмеження процесу. Хворі схильні до таких захворювань, як гострий герпетичний стоматит, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит.

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **А. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Фактори ризику захворювань нирок.

Клінічна і лабораторна діагностика захворювань нирок та невідкладних станів в нефрології.

Методи виявлення захворювань нирок у населення.

Обов'язкова програма обстеження хворого на захворювання нирок.

Клінічна класифікація хронічного захворювання нирок

Принципи лікування захворювань нирок та невідкладних станів в нефрології.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь**

**Завдання 1.** Хвора 42 р. поступила із скаргами на ниючий біль в попереку, більше справа, інколи підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, головний біль. 10 років назад під час вагітності у пацієнтки був приступ болю в правій половині попереку, який супроводжувався ознобом, різким підвищенням температури. 5 років назад було відмічено підвищення АТ до 200/110 мм рт.ст. В аналізі сечі: білок - 0,99 г/л, лейкоцити - 10-15, еритроцити - 2-4, циліндри гіалінові 1-2 в полі зору. Креатинін сироватки крові - 102 мкмоль/л. Який з діагнозів найбільш вірогідний у даної хворої?

- A. Хронічний пієлонефрит**
- B. Хронічний гломерулонефрит
- C. Туберкульоз нирок
- D. Амілоїдоз нирок
- E. Гіпертонічна хвороба

**Завдання 2.** У жінки 38 років після переохолодження з'явилась біль в м'язах, підвищення температури до 39°C, головний біль, дизурія, позитивний симптом Пастернацького. Аналіз сечі: лейкоцитурія, бактеріурія. В крові- зниження Нb до 103 г/л, лейкоцитоз із зсувом вліво, прискорення ШОЕ до 32 мм/годину. Сечовина крові- 6,0 ммоль/л. Який найбільш вірогідний діагноз?

- A. Гострий гломерулонефрит
- B. Туберкульоз нирок
- C. Гострий пієлонефрит**
- D. Сечокам'яна хвороба
- E. Гострий цистит

**Завдання 3.** Хвора 42 років поступила зі скаргами на ниючий біль в попереку, більше справа, підвищення t до субфебрильних цифр, головний біль. 20 років назад під час вагітності був напад болю в правій половині поперека , 5 років тому підвищився АТ. В сечі: відн. щільн. - 1009-1010, білок - 0,99 г/л, лейкоц. - 10-15 в п/з, ерит. 2-4 в п/з, циліндри гіалінові - 1-2 в п/з. Креатинін сироватки крові - 102 мкмоль/л. Який з діагнозів найбільш вірогідний у даної хворої?

- A. Хронічний пієлонефрит**
- B. Хронічний гломерулонефрит
- C. Нефротичний синдром
- D. Амілоїдоз нирок
- E. Реноваскулярна гіпертонія

**Завдання 4.** Жінку 32 років протягом 5 місяців турбують болі в поперековій ділянці, субфебрилітет, часте сечовиділення. В сечі: помірна протеїнурія, лейкоцити на все поле зору, бактеріурія. В крові: лейкоцитоз, збільшення ШОЕ. Який з перелічених діагнозів найбільш ймовірний?

- A. Гострий пієлонефрит
- B. Гострий гломерулонефрит
- C. Хронічний гломерулонефрит
- D. Хронічний пієлонефрит**
- E. Сечокам'яна хвороба

**Завдання 5.** Хворий 35 років захворів вперше. Скарги на інтенсивний біль у попереку, що іррадіює в піхвинну ділянку, статеві органи, стегно, часте сечоспускання, пропасницю, нудоту, блювання. Об'єктивно: наявний симптом Пастернацького . Взагальному аналізі сечі- еритроцити та лейкоцити вкривають поле зору, підвищений вміст білку. Яка найбільш ймовірна патологія, що зумовила цю клінічну картину?

- A. Жовчокам'яна хвороба, жовчна коліка
- B. Сечокам'яная хвороба, ниркова коліка**
- C. Інфаркт нирки
- D. Кишкова непрохідність
- E. Остеохондроз, гострий корінцевий синдром

### *Ситуаційні задачі*

**Завдання 1.** У жінки 38 років після переохолодження з'явилась біль в м'язах, підвищення температури до 39°C, головний біль, дизурія, позитивний симптом Пастернацького. Аналіз сечі: лейкоцитурія, бактеріурія. В крові- зниження Нв до 103 г/л, лейкоцитоз із зсувом вліво, прискорення ШОЕ до 32 мм/годину. Сечовина крові- 6,0 ммоль/л.

#### **ПИТАННЯ:**

1. Попередній діагноз.
2. План обстеження.
3. План лікування.
4. Який прогноз за умови, що через 10 днів на тлі лікування АТ прийшов до норми.
5. Профілактичні заходи в подальшому

#### *ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ НА ЗАВДАННЯ 1.*

1. Гострий пієлонефрит.
2. Аналіз крові, аналіз сечі, проба по Амбюрге або Нечипоренко, СРВ, протеїнограма, консультація уролога.
3. Бажано лікування провести в умовах стаціонару. План лікування: РД № 1, стіл № 7, антибактеріальна терапія, етіопатогенетична (антигістамінні, антиагрегатну, гіпотензивні), вітаміни.
4. Прогноз сприятливий, т.щ. нормалізувався АТ.
5. Лікування пієлонефриту, диспансерне спостереження у дільничного лікаря, попередження ГРВІ, грипу та ін захворювань.

**Завдання 2.** Хвора Т., 27 років, скарги на ниючий біль в попереку, більше справа, інколи підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, головний біль. 10 років назад під час вагітності у пацієнтки був приступ болю в правій половині попереку, який супроводжувався ознобом, різким підвищенням температури. 5 років назад було відмічено підвищення АТ до 200/110 мм рт.ст. В аналізі сечі: білок - 0,99 г/л, лейкоцити - 10-15, еритроцити - 2-4, циліндри гіалінові 1-2 в полі зору. Креатинін сироватки крові - 102 мкмоль/л. Сформулюйте діагноз.

*ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ НА ЗАВДАННЯ 2:* Діагноз: Хронічний неускладнений пієлонефрит у фазі загострення. Артеріальна гіпертензія.

### **VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, принципи лікування подагри".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

### **ТЕМА 3. ГОСТРА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ. ХРОНІЧНА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА В ПРОФІЛАКТИЦІ.**

#### **I. Актуальність теми**

Традиційно ще зберігається уявлення про рідкість хронічних захворювань нирок, особливо при зіставленні їх з хворобами серцево-судинної системи і дихальної систем. Тривала відсутність виражених клінічних проявів, а також не завжди адекватна інтерпретація змін сечі і біохімічних показників крові приводять до того, що хронічні нефропатії не зрідка вперше виявляють на етапі стійкого погіршення функції нирок, часто вже незворотнього, коли можливості лікування обмежені лише методами замісної ниркової терапії.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, типових та атипичних клінічних проявів, стандартів діагностики захворювань в нефрології.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати гостру (ГНН) та хронічну ниркову недостатність (ХНН) та надавати необхідну медичну допомогу.

#### **III. Основні учбові цілі**

##### **Знати:**

- Основні директивні документи МОЗ України щодо протоколів діагностики, лікування та профілактики захворювань в нефрології;
- Питання етіології, клінічної діагностики ГНН та ХНН, їх ускладнень;
- Основні інвазивні та неінвазивні діагностичні методи, що застосовуються в нефрології, показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.
- Принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії ГНН та ХНН;
- Роль лікаря-стоматолога в профілактиці нефрологічних захворювань;
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

##### **Вміти:**

- Проводити опитування та фокусоване фізикальне обстеження пацієнтів з основними нефрологічними захворюваннями.
- Виявляти основні типові варіанти перебігу та ускладнення захворювань сечовивідної системи.
- Складати план обстеження хворих з основними нефрологічними захворюваннями.
- На підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження проводити диференційний діагноз, обґрунтовувати діагноз при захворюваннях сечовивідної системи.

- Призначати лікування, визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при захворюваннях сечостатевої системи.
- Діагностувати синдроми ГНН та ХНН, синдром ниркової артеріальної гіпертензії, надавати первинну лікарську допомогу при цих станах.

#### **Оволодіти:**

- Навичками аналізувати дані лабораторних та інструментальних методів дослідження (загальні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові, аналіз мочі за Зимницьким та Нечипоренко, УЗД нирок, КТ, пієлографія).
- Навичками оцінки змін ротової порожнини у хворих з патологією нирок.
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

#### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих (історій хвороб) на невідкладні стани в нефрології з докладним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування.

#### **V. Зміст теми**

Гостра ниркова недостатність виникає раптово, внаслідок гострого ураження нирок. Це, як правило, оборотний стан. Основним патогенетичним механізмом гострої ниркової недостатності є тимчасова ішемія нирок, переважно коркового речовини.

#### **Форми гострої ниркової недостатності**

<b>Преренальна</b>	<b>Ренальна</b>	<b>Постренальна</b>
Зумовлена різким зменшенням об'єму циркулюючої крові та зниженням артеріального тиску при різних видах шоку, кровотечі, проносах і тривалій блювоти, передозуванні сечогінних	Оклюзія ниркових судин, запальні захворювання нирок, отруєння нефротоксичними отрутами	Обструкція сечовивідних шляхів уратами, оксалатами, згустками крові, білковими коагулянтами Аденома передміхурової залози

У клінічному перебігу виділяють 4 стадії:

- 1 - початкова - від декількох годин при шоку до тижня при отруєннях, ниркових проявів може не бути;
- 2 - оліго-анурії - триває 2-3 тижні;
- 3 - поліурії (відновного діурезу) - 3-4 тижні;

4 - одужання - від моменту нормалізації діурезу до повного відновлення функцій нирок. Триває від 6 місяців до 2 років.

Ступені тяжкості:

- легка - креатинін в 2-3 рази більше норми;
- середня - креатинін в 4-5 разів більше норми;
- важка - креатинін в 6 і більше разів вище норми.

Початкові прояви гострої ниркової недостатності при гострому гломерулонефриті характеризуються сухістю в роті, нудотою, головним болем, адинамією, блювотою, проносом, азотемическою кровотечами, можливий набряк легень. Шкіра і слизові сухі. Часто виявляють гнійні паротитити, бронхіти, перикардити. Пальпація нирок болюча через збільшення їх в об'ємі. Сечі виділяється небагато, темно-рожевого кольору. Щільність сечі підвищена, але до 5-6 доби розвивається ізостенурія. Можливі помірна протеїнурія, гематурія і лейкоцитурія. У деяких випадках відзначається анурія.

Уже в перші дні відзначається збільшення вмісту сечовини, креатиніну, сечової кислоти в сироватці крові.

З боку серцево-судинної системи: гіпотонія, аритмії, симптоми серцевої недостатності, аж до набряку легенів. Можливий перикардит.

Центральна нервова система: загальмованість, млявість, втрата свідомості, судомні напади.

Шлунково-кишковий тракт: нудота, анорексія, стоматит, явища перитонізма за рахунок подразнення очеревини азотистими шлаками. Виразки слизової.

Органи дихання: задишка через інтерстиціального набряку. Іноді розвивається випотной плеврит.

В крові - анемія, іноді лейкоцитоз зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво. Підвищений вміст у сироватці крові магнію, калію, сульфатів і фосфатів, знижено - хлору, кальцію, натрію, гідрокарбонатів.

Потім настає поліурічеській період. Термін його виникнення у кожного хворого індивідуальний, може бути через кілька днів після початку захворювання, у деяких хворих - через 3-4 тижні. Діурез сягає 3-4 літрів і тримається на такому рівні досить довго (3 місяці і більше). Сеча містить багато еритроцитів, лейкоцитів, мікроорганізмів, але протеїнурія зазвичай не перевищує 1 г / добу. Концентраційна здатність нирок дуже низька, відновлюється вона в терміни від 4 до 8 місяців. Азотемія також зникає поступово.

Клінічні прояви - триває астенизація, блювота, схуднення, можливі напади втрати свідомості. У 60-80% хворих приєднується інфекція, що суттєво впливає на тяжкість стану.

Наступний період гострої ниркової недостатності-відновний. Поступово, протягом декількох тижнів і місяців відновлюються порушені функції нирок. Поряд з випадками одужання гостра ниркова недостатність може перейти в хронічну - хронічний інтерстиціальний нефрит, який зумовлює через деякий період часу розвиток хронічної ниркової недостатності. Можливий розвиток хронічного



пієлонефриту.

Хворі, які перенесли гостру ниркову недостатність, повинні тривалий час перебувати під диспансерним наглядом.

## **ХРОНІЧНА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ**

*Хронічна ниркова недостатність (ХНН)* - це синдром, що розвивається в результаті прогресуючої деструкції нефронів. Термінальна стадія різних хронічних захворювань нирок. Поширеність ХНН коливається в досить широких межах (від 18-19 до 67-84 на 1 млн. населення в рік). Дані про розповсюдженість ХНН є базою для планування спеціалізованої допомоги - кількості гемодіалітичних ліжок та об'єму трансплантацій. Для вирішення цієї проблеми необхідно знати:

- функціональні методи дослідження нирки (лабораторні, біохімічні, інструментальні);
- класифікацію ХНН;
- основні клінічні та лабораторні ознаки уремії;
- диференціальну діагностику ГНН та ХНН;
- диференціальну діагностику азотемічних станів;
- основні принципи терапії ХНН. А також уміти:
- зібрати скарги, анамнез;
- провести обстеження хворого;
- дати інтерпретацію результатам функціональних методів дослідження нирки.

ХНН - термінальна стадія багатьох хронічних захворювань нирок, поступове та неухильне погіршення клубочкових та канальцевих функцій нирок такого ступеня, що нирки не здатні більше підтримувати нормальний стан внутрішнього середовища. Сукупність клінічних та лабораторних симптомів, що розвиваються при ХНН, називається уремією. Основною особливістю ХНН є вичерпаність компенсаторних можливостей нирки та неможливість регенерації паренхіми.

### **Основними причинами ХНН є:**

- захворювання нирки з переважним ураженням клубочкового апарату (ХГН, підгострий ГН);
- захворювання нирки з переважним ураженням канальців та інтерстицію (хронічний пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит);
- дифузні ураження сполучної тканини (СЧВ, системна склеродермія, вузликосий періартеріт, геморагічний васкуліт, гранулематоз Вегенера) з ураженням нирок;
- хвороби обміну речовин (цукровий діабет, амілоїдоз, подагра, гіперкальціємія);
- вроджені захворювання нирок: полікістоз, гіпоплазія нирок, синдром Фанконі, синдром Альпорта, дифузний мезангіальний нефросклероз, па-і-і-пателла-синдром та інші вроджені захворювання скелета в поєднанні з нефропатією;
- первинні ураження судин: злаякісна гіпертензія, стеноз ниркових артерій, гіпертонічна хвороба (есенціальна гіпертонія);
- обструктивні нефропатії (сечокам'яна хвороба, гідронефроз, пухлини сечостатевої системи).

Найбільш частими причинами ХНН залишаються первинно-ниркові захворювання: хронічний гломерулонефрит, пієлонефрит, полікістоз, вроджені та на-

буті каналцеві порушення. Разом з тим ураження нирок з розвитком ХНН все частіше ускладнюють перебіг СЧВ, ревматоїдного артрити та інших колагенозів, цукрового діабету, парапротейнозів та багатьох інших захворювань, при яких сучасні методи лікування суттєво продовжують життя хворих, але одночасно надають час для розвитку незворотних уражень нирок.

Незважаючи на різноманітність етіологічних факторів, морфологічні зміни в нирках при ХНН однотипні: переважання фіброblastичних процесів із заміщенням функціонуючих нефронів сполучною тканиною, гіпертрофією нефронів, які залишились, та втратою морфологічної своєрідності патологічного процесу. Підвищення навантаження на функціонуючі нефрони поглиблює структурні зміни, що є, за сучасними уявленнями, основним неімунологічним механізмом прогресування ХНН.

У той же час при уремії спостерігається ряд пристосувальних феноменів, що полегшують роботу нирок. Наприклад, добре відома ретенція уратів у хворих з ХНН, що призводить не лише до підвищення вмісту сечової кислоти в сироватці крові, але і до відкладення її кристалів у м'яких тканинах. Паралельно із затримкою уратів у сироватці хворих накопичуються гіпурова кислота та індоксилсульфат, що знижує транспорт уратів у каналцях та сприяє збільшенню фракційної екскреції сечової кислоти. Підвищення в крові кількості азотистих шлаків збільшує осмотичне навантаження на нирки, призводить до підвищення екскреції води, сечовини, креатиніну та ін. Не випадково після перших процедур гемодіалізу у більшості хворих одночасно із зниженням концентрації в крові сечовини знижується і діурез.

Дослідження останніх років не підтвердили першочергової ролі сечовини та креатиніну, кінцевих продуктів азотистого обміну, в патологічних змінах у різних тканинах та органах при уремії. Широко і небезпідставно обговорюється токсична роль фенолів, а також так званих середніх молекул (СМ) - речовин із молекулярною масою від 500 до 5000, які накопичуються в крові при уремії та багатьох інших захворюваннях та синдромах (колагенози, інфаркт міокарда, менінгіт, панкреатит, ендогенні отруєння, печінкова кома).

Незважаючи на досить переконливі докази токсичності СМ, їх дійсне значення в патогенезі уремії залишається невизначеним остаточно. Як «уремічні токсини» розглядаються біологічно активні речовини - гормони, в першу чергу парат-гормон, а також інсулін, глюкагон. Не заперечується певна роль продуктів білкового метаболізму - гуанідів, пуринових похідних, поліамінів та ін.

Основне порушення функції нирок при ХНН пов'язане з виділенням води. Крім анатомічних чинників, для ураження мозкового шару нирки має значення зниження чутливості збиральних трубочок до вазопресину, а також розвиток осмотичного діурезу функціонуючих нефронів. Вони працюють в умовах підвищеного осмотичного навантаження, кожен з них екскретує за 1 хвилину значно більше розчинених речовин, ніж нормальний нефрон. Клінічно це проявляється поліурією, ніктурією, ізостенурією (ВГ сечі дорівнює ВГ безбілкового фільтрату плазми, 1010-1012), гіпостенурією (ВГ сечі нижче від 1010). Порушення концентраційної функції особливо рано виникає у разі інтерстипіального нефрити, піелонефрити, полікістозу нирок. Втрачається

здатність зберігати натрій, розвивається гіперхлоремічний ацидоз, спостерігається сольове виснаження, що клінічно проявляється гіпотензією, слабкістю, різким зниженням ниркових функцій.

Нормальний баланс калію іберігається при добовому діурезі понад 600 мл. Гіперкаліємію, яка спричиняє брадикардію, гіпотензію, іноді в'ялі паралічі, на ЕКГ - брадикардію, відхилення електричної осі серця вліво, високоамплітудні, гостроверхівкові зубці Т, розширення шлуночкових комплексів, збільшення інтервалу Р-Р і зниження амплітуди зубця Р спостерігають при термінальній ХНН або у разі вираженого ацидозу.

У нормі в нирках утворюється найактивніша форма вітаміну Д, зниження якого при ХНН призводить до порушення всмоктування кальцію в кишках. Затримка фосфатів спричиняє відкладення солей кальцію в тканинах, поглиблює гіпокальціємію. Клінічні прояви порушення фосфорно-кальцієвого обміну - остеопороз, остеомаліяція, що супроводжується болем у кістках.

Отже, для ХНН характерні глибокі порушення метаболізму, в основі яких анатомічні і функціональні зміни нирок та виснаження компенсаторних механізмів, що зумовлює численні клінічні прояви ХНН.

**Морфологія.** Основною причиною ХНН, що виникає як наслідок ХГН, є склероз та гіаліноз клубочків, які супроводжуються атрофією канальців і склерозом строми нирок. Розвивається вторинне зморщення нирок. Більшість клубочків повністю склерозовані, поодинокі збережені компенсаторно збільшені. Просвіт канальців кістозно розширений, заповнений гіаліновими циліндрами. Строма ниркової кори і мозкового шару склерозована.

**Клініка.** Якщо ХНН розвивається повільно, хворі досить довго почувають себе задовільно, зберігають працездатність. Лише систематичне лабораторне обстеження може дати уявлення про ступінь порушення функціонального стану нирок. Перші симптоми - кволість, швидка втомлюваність, зниження апетиту, головний біль, нудота, поліурія, ніктурія - з'являються при зниженні КФ менше 25-40 мл/хв. Якщо немає тяжкої гіпертензії та її ускладнень - ретинопатії, серцевої недостатності та ін., - то початковий період ХНН позбавлений яскравих клінічних симптомів. Наявність у хворого анемії, поліурії і ніктурії повинна насторожувати у відношенні можливого захворювання нирок та ХНН. Вирішальне значення в діагностиці ХНН у цей період належить лабораторним методам, з яких основними є дослідження питомої густини сечі та визначення рівня креатиніну в крові. Для ХНН характерна ізостенурія, показники відносної густини сечі 1018 і вище практично виключають її. Оскільки рівень креатиніну в сироватці мало залежить від характеру харчування, білкового катаболізму, його рівень об'єктивно відбиває азотовидільну функцію нирок при ХНН.

При прогресуванні ХНН клінічна картина стає більш яскравою. Посилюються слабкість, сонливість, втомлюваність, апатія (уремічна енцефалопатія), м'язова слабкість; посипування м'язів пов'язане з електролітними розладами, в першу чергу з гіпокальціємією. Розвиваються різноманітні ураження кісткової системи, зумовлені порушенням фосфорно-кальцієвого обміну: остеомаліяція, нирковий фіброзуючий остеїт.

Із затримкою «уремічних токсинів» пов'язані свербіж шкіри, парестезії, носові, шлунково-кишкові, маткові кровотечі, підшкірні геморагії. При довготривалій затримці сечової кислоти може розвинутих «уремічна подагра» з характерними болями в суглобах, тофусами.

Серед клінічних проявів ХНН одними з основних є ураження серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, міокардіодистрофія, уремічний перикардит).

У легенях спостерігаються як явища застою (лівошлуночкова недостатність, зумовлена артеріальною гіпертензією), так і нефрогенний набряк (підвищення гідростатичного тиску в капілярах легень, порушення водно-сольового обміну, гіпергідратація). У хворих з термінальною стадією ХНН, крім уремічного пульмоніту, спостерігають інфекційно-запальні пневмонії.

З боку системи органів травлення з'являються симптоми уремічної диспепсії, зумовлені центральним впливом уремічних токсинів. Виникають ерозії слизової і розпад залозистої тканини у стінках травного каналу.

### **КРИТЕРІЇ СТУПЕНІВ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ** (А. П. Пелешук, 1983; Л. А. Пиріг, 1995)

Ступінь ХНН	Креатинін (ммоль/л)	Кальцій (ммоль/л)	Магній (ммоль/л)	Гемоглобін (г/л)
I (початковий)	0,14-0,352	2,25-2,01	0,9-1,09	135-119
II (виражений)	0,353-0,701	2,01-1,94	1,091-1,365	118-89
III (тяжкий)	0,702-1,055	1,93-1,85	1,366-1,59	88-66
IV (термінальний)	Більше 1.055	Менше 1.85	Більше 1,59	Менше 66
Норма	0,066-0,14	2.25-3,0	0,5-1,2	120-150

## ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ГОСТРОЇ І ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Критерії	ГНН	ХНН
Початок розвитку ниркової недостатності	Як правило, на фоні гострого ураження ниркової тканини	Розвивається поступово, має довготривалий інтермітуючий характер, невпинно прогресує
Причини ниркової недостатності	Шоковий стан, порушення водно-електролітного обміну, нефроток-сичні речовини, алерго-токсичні реакції, первинні захворювання нирок, гостра затримка сечі	Первинні клубочкові захворювання нирок, первинні канальцеві захворювання, хвороби обміну речовин
Клінічний перебіг	Розвиток послідовно за стадіями: початкова, олігоанурична, відновлення діурезу, видужування	Має I, II, III ступені розвитку, уремічні синдроми уражень легень, серця, ШКТ, нервової системи, органів кровотворення. Процес, як правило, незворотний
Зміни сечового осаду	Залежить від стадії НН, протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія, циліндрурія, зниження відносної густини сечі	В динаміці - гіпоізостенурія, протеїнурія. еригрозитурія. циліндрурія
Біохімія крові	Швидке наростання креатиніну. індиану, сечовини, залишкового азоту, гіпермагніємія, гіперкалькіємія (в стадії поліурії і гіпокалькіємія), диспротеїнемія	Поступове наростання креатиніну. сечовини, залишкового азоту, анемія, тромбоцитемія, гіперкалькіємія. гіпермагніємія, гіперфосфатемія
КЛБ крові	Метаболічний ацидоз із можливим переходом у змішаний алкалоз	Метаболічний ацидоз із переходом у змішаний алкалоз
ЕКГ	Порушення функції провідності та збудження, систолічне перенавантаження, ознаки міокардиту	Складні порушення ритму, гіпертрофія лівих відділів серця, метаболічні некрози, порушення реполяризації
Прогноз	Можливе видужання	Несприятливий

**Діагностика.** Точна діагностика захворювання, що викликало ХНН, є необхідною умовою для прогнозування перебігу захворювання і визначення часу лікування за допомогою гемодіалізу.

Пункційна біопсія дозволяє діагностувати гранулематоз Вегенера, мієломну хворобу, синдром Гудпасчера. Ультразвукове дослідження дозволяє виявити гідронефроз, кістозні зміни нирок.

**Прогноз** залежить від правильного і своєчасного розпізнання наявних ускладнень, своєчасного та адекватного лікування. Удосконалення консервативних і

оперативних методів лікування ХНН дозволяє більш оптимістично ставитися до прогнозу.

**Лікування.** Консервативна терапія включає: раціональну дієту, підтримання водно-електролітного балансу, гіпотензивну терапію, лікування анемії, корекцію ацидозу, лікування остеодистрофії та інфекційних ускладнень.

I. *Дієта* сприяє корекції метаболічних порушень і, можливо, уповільнює прогресування ХНН.

Основними принципами її є:

- обмеження білка в раціоні, що перешкоджає накопиченню азотистих шлаків. Якщо КФ нижче 30 мл за хвилину, добова кількість білка в харчових продуктах повинна бути зменшена до 0,6-0,7 г/кг;

- кількість калію при КФ менше 20 мл за хвилину не повинна перевищувати 40 мекв;

- для усунення гіперфосфатемії призначають карбонат кальцію 1-2 г під час прийому їжі, для боротьби з гіпокальціємією застосовують метаболіти вітаміну Д;

- обмеження вживання натрію та води. Сіль до 6 г на добу (дієта без додавання солі); кількість рідини повинна відповідати добовому виділенню сечі + 500 мл;

- у зв'язку зі схильністю до гіпермагніємії необхідно уникати надмірного вживання магнію (наприклад, в разі прийому деяких антацидних та послаблюючих засобів).

II. *Консервативна терапія*

1. Артеріальна гіпертензія, однією з причин якої часто є перевантаження об'ємом, потребує активного лікування, але корекція тиску не повинна мати за мету зниження АТ до нормальних цифр. Переважно призначають гіпотензивні засоби, що не знижують нирковий кровотік (празозин), або вазодилататори. Тяжкі гіпертонічні кризи практично завжди піддаються лікуванню лабетололом.

Гіпотензивна терапія:

- натрійуретики (фуросемід):
- альдомет (метилдофа);
- клофелін (катапресан, гемітон) у комбінації з Р-блокаторами (індерал, обзидан, анаприлін);
- інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, лізиноприл);
- вазодилататори (гіперстат, нітропрусид натрію);
- гангліоблокатори (арфонад, пентамін).

Дозування строго індивідуальне.

2. Ацидоз коригують призначенням бікарбонату натрію 300-400 мг 3 рази на добу (якщо вміст  $\text{NaCO}$  в сироватці менше 16 мекв/л).

3. Анемія зумовлює багато симптомів ХНН. Хворі на ХНН задовільно переносять зниження гемоглобіну майже на 50%. Лікування включає призначення андрогенів у великих дозах (тестостерон, метиландростенолол, сустенон), фолієвої кислоти, розчинів амінокислот (гістидин, метіонін, глутамін). Якщо у пацієнтів, яким проводиться або передбачається діаліз, анемія супроводжується клінічними проявами

або мають місце захворювання серцево-судинної системи, їм вводять рекомбінантний еритропоетин людини, початкова доза 50 МО/кг підшкірно 3 рази на тиждень під контролем АТ.

#### 4. Лікування ренальної остеодистрофії:

- підтримання нормального рівня концентрації кальцію та фосфору в сироватці (призначення малофосфорної дієти, глюконату або карбонату кальцію для підтримання рівня фосфору в сироватці в межах 4,5-6,0 мг%);
- пригнічення вторинного гіперпаратиреозу (кальцитріол 0,25-1,0 мкг 1 раз на добу під контролем вмісту кальцію в сироватці в межах 10,5-11,0 мг%, або внутрішньовенно (1,0-2,5 мкг 3 рази на тиждень):
- попередження ектопічної кальцифікації, зворотний розвиток гістологічних змін у кістках (паратиреоектомія);
- лікування інтоксикації алюмінієм (дефероксамин внутрішньовенно 1-3 г протягом 2 годин 1 раз на тиждень).

5. Боротьба з інфекційними ускладненнями (макроліди, левоміцетин, оксацилін, метациклін). Нефротоксичними є антибіотики-аміноглікозиди (гентаміцин, неоміцин, стрептоміцин), цефалоспорини (особливо цеפורин), тетрацикліни. їх застосовують у виняткових випадках, знижуючи дозу на 1/2.

### III. Екстракорпоральні методи лікування:

#### 1. Гемодіаліз.

##### *Показання:*

- III ст. ХНН за класифікацією А. П. Пелешука, I—II періоди термінальної ХНН за класифікацією М. О. Лопаткіна за умови ХГН, ХПН, первинного нефросклерозу, гідронефрозу, вроджених або спадкових нефропатій:

- ренопривні стани різного походження, нефросклероз внаслідок гострого некрозу ниркової кори;

- вік хворих від 16 до 58 років.

##### *Протипоказання:*

- гострі інфекційні захворювання;
- септичний стан;
- специфічні інфекції;
- злякисні новоутворення;
- порушення кровообігу III-IV ст.;
- неспецифічні запальні захворювання легень;
- виразкова хвороба;
- тяжкі порушення функції печінки;
- глибока анемія (Hb менше 30—40 г/л);
- психічні захворювання;
- низький інтелект, неадекватність поведінки, відсутність згоди на трансплантацію нирки.

Програма гемодіалізу індивідуальна, включає адаптивний період (2-3 години щодня або через день) та постійний період (6-8 годин 2-3 рази на тиждень).

Ускладнення гемодіалізу:

- гостра кровотеча, коагулопатія;
- синдром порушеної осмолярності;
- перикардит;
- артеріальна гіпотонія;
- ускладнення як наслідок маніпуляцій на судинах (інфекція, тромбоз);
- діалізна деменція.

2. Гемосорбція.

3. Перитонеальний діаліз. Можливі ускладнення:

- інфекція: -гіперглікемія;
- втрата білка.

4. Ультрафільтрація і гемофільтрація.

Використання гемодіалізу дозволяє подовжити життя хворого на 5-10-12 років. Впровадження трансплантації нирки дозволило значно підвищити рівень медичної, трудової та соціальної реабілітації хворих на ХНН. *Приклади формулювання діагнозу*

- Мієломна хвороба. Вторинний амілоїдоз нирок, протеїнурична стадія, ХНН Ост.
- Хронічний остеомієліт, стадія загострення. Вторинний хронічний амілоїдоз нирок, нефротична стадія, ХНН 0 ст.
- Первинний амілоїдоз, азотемічна стадія, ХНН II ст.

### **Поняття про хронічні захворювання нирок**

З 2002 р. з ініціативи Національної нефрологічного союзу США введено поняття та класифікацію стадій хронічного захворювання нирок. З 2003 г термін "хронічне захворювання нирок" запропоновано використовувати також в дитячій нефрології. Нині це поняття широко використовують в європейській літературі і рекомендаціях. Наявність хронічного захворювання нирок (ХЗН) слід встановлювати незалежно від первинного діагнозу, ґрунтуючись на наявності ознак ураження нирок та показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). При цьому ХЗН можна розглядати як нозологічну одиницю.

Найчастіше лікарі діагностують хронічне захворювання нирок при наявності добової альбумінурії понад 300 мг (можливий еквівалент - протеїнурія 0,33 г/л в загальному аналізі сечі) або креатинін 0,132 ммоль/л - у чоловіків і 0,114 ммоль/л - у жінок. Найбільш інформативним є визначення співвідношення альбумін / креатинін (більше 30 мг) або білок/креатинін (понад 200 мг), яке, на жаль, поки що в Україні майже не використовують.

*Критерії визначення ХЗН:*

- 1. Ураження нирок триває більш ніж 3 місяці, на що вказують структурні або функціональні порушення нирок з/без зниження ШКФ, проявляється патологічними змінами або маркерами ураження нирок, зокрема відхиленнями в складі крові або сечі, або підлогу даними тестів візуалізації.
- 2. ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1, 73 м2 протягом більш ніж 3 місяці з/без інших ознак ураження нирок, наведених вище.



## Класифікація ХЗН в залежності від етіологічного і патоморфологічного факторів

- *Діабетичний гломерулосклероз* (цукровий діабет 1 і 2 типів).

- *Гломерулярні ураження*: Аутоімунні захворювання, системні інфекції, дії токсичних речовин та ліків, пухлини.

- *Васкулярні ураження*: Патологія магістральних артерій, артеріальна гіпертензія, мікроангіопатії.

- *Тубулоінтерстиціальна патологія*: Інфекції сечовивідних шляхів, сечокам'яна хвороба, обструкція сечовивідних шляхів, дії токсичних речовин та ліків, міхурово-сечовідний рефлекс.

- *Кістозне ураження*: Аутосомно-домінантний і аутосомно-рецесивний полікістоз нирок.

- *Ураження трансплантованої нирки*: Реакція відторгнення, дія токсичних речовин та ліків (циклоспорину, такролімусу), гломерулопатія трансплантата.

- Виявлення причинного фактора ХЗН дає можливість призначити специфічну терапію та значно відстрочити розвиток хронічної ниркової недостатності (ХНН). Термін "ХЗН" передбачає, що захворювання прогресує з втратою функції нирок, на жаль, здебільшого незворотно.

У педіатрії також визначені патологічні стани, які призводять до розвитку ХЗН:

- полікістоз нирок або інші генетичні хвороби нирок у сімейному анамнезі;
- низька маса тіла при народженні;
- гостра ниркова недостатність внаслідок перинатальної гіпоксії або інших гострих пошкоджень нирок;
- ниркова дисплазія або гіпоплазія;
- урологічні розлади, особливо обструктивні уропатії;
- міхурово-сечовідний рефлюкс, пов'язаний з повторними інфекціями сечовивідних шляхів і рубцюванням нирок;
- гострий нефрит або нефротичний синдром в анамнезі;
- гемолітико-уремічний синдром в анамнезі;
- хвороба Шенлейна - Геноха в анамнезі;
- цукровий діабет;
- системний червоний вовчак;
- артеріальна гіпертензія в анамнезі, зокрема внаслідок тромбозу ниркової артерії чи ниркової вени в перинатальному періоді.

Основними причинами ХЗН (понад 50%) у дорослих є цукровий діабет і артеріальна гіпертензія. Тому найчастіше їх виявляють терапевт, сімейний лікар, ендокринолог або кардіолог. При наявності мікроальбумінурії пацієнта направляють до нефролога для консультації та корекції лікування. При рівні ШКФ < 30 мл/мін/1,73м<sup>2</sup> пацієнти обов'язково повинні бути направлені до нефролога для вирішення питання щодо проведення замісної ниркової терапії (діаліз, трансплантація нирки). На жаль, часто відбувається гіподіагностика ХЗН.

Слід ще раз звернути увагу на те, що стадії ХЗН визначаються згідно ШКФ, а не рівнем креатиніну в крові. Це пов'язано з тим, що вміст креатиніну в крові починає збільшуватися, коли ШКФ вже знижена на 50% від нормальних показників. Тобто гіперкреатинінемія спостерігають при ураженні понад 50% нефронів.

Як вже було зазначено, рівень креатиніну в сироватці крові збільшується при зниженні ШКФ на 50% від норми. Крім того, рівень креатиніну в крові залежить від віку, статі, раси та площі поверхні тіла пацієнта. Критичним з точки зору прогресування ХЗН є зниження ШКФ нижче 60 мл/хв. Тому співвідношення ШКФ менше ніж 60 мл/хв і віку з рівнем креатиніну набувають великого значення.

До 30 років ШКФ представляє в середньому 125 мл/хв потім знижується на 1 мл/хв з кожним роком.

Для більшої зручності і національної стандартизації рівень креатиніну в крові порівнювати із показниками ШКФ (табл. 4).

Таблиця 4

### СТУПЕНІ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДОРΟΣЛИХ

Ступень	Рівень клубочкової фільтрації (мл/хв)	Рівень креатинину ХНН в крові (ммоль/л)
1	90-60	0,123-0,176
2	60-30	0,176-0,352
3	30-15	0,352-0,528
4	<15	>0,528

Клінічна тактика ведення хронічних захворювань нирок в залежності від ступеня тяжкості

В залежності від певного ступеня тяжкості ХЗН НКФ пропонує таку тактику (табл. 5).

Таблиця 5

### ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХЗН

Ступінь ХНН	ШКФ, мл./хв	Тактика (кожний наступний етап передбачує виконання попередніх лікарських заходів)
Немає	>60 (з факторами ризику ХЗН)	Виявлення та усунення факторів ризику ХЗН
1	>90	Діагностика та лікування причин та відповідних супутніх станів, сповільнення прогресування (ренопротекція), зниження кардіоваскулярного ризику
2	60-89	Сповільнення прогресування
3	20-59	Діагностика та лікування ускладнень
4	15-29	Підготовка до замісної терапії
5	<15 або діалізна	Замісна терапія

У табл. 5 вказано на наявність факторів ризику, які, відповідно до рекомендацій, поділяють на 4 групи:

1. Фактори, які ймовірно впливають на розвиток ХЗН (вік пацієнта, сімейний анамнез щодо наявності ХЗН у родичів, зменшення розмірів і об'єму нирок, низька маса тіла при народженні або недоношеність (дозрівання кількості нефронів спостерігають на 38 тижні внутрішньоутробного розвитку), низький соціальний статус і освітній рівень).

2. Фактори ризику, які ініціюють ХЗН, цукровий діабет 1 і 2 типів, артеріальна гіпертензія, аутоімунні захворювання, інфекції сечових шляхів, сечокам'яна хвороба, обструкція сечових шляхів, токсичний вплив ліків,

3. Фактори ризику, які призводять до прогресування ХЗН (висока ступінь протеїнурії або артеріальної гіпертензії, неналежна контроль гіперглікемії, куріння).

4. Фактори ризику кінцевої ступеня ХЗН (низька діалізна доза, тимчасовий судинний доступ, анемія, низький рівень альбумінів, пізніший початок діалізу).

Слід також зазначити, що формування ХНН завжди зумовлює артеріальну гіпертензію *de novo* (при її відсутності) за рахунок розвитку гіперреактивності симпатичної системи та еритропоетином- залізодефіцитної анемії (табл. 6).

Таблиця 6

#### **НАЯВНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК**

Ступінь ХЗН	ШКФ, мл/хв	Росповсюдженість, %	Наявність артеріальної гіпертензії
1	>90	3,3	Немаєт
2	60-89	3	Можлива
3	20-59	4,3	М'яка
4	15-29	0,2	Середя
5	<15 або діалізна	0,1	Важка

Лікувальна тактика при артеріальній гіпертензії базується на підтримці рівня АТ нижче ніж 130/80 мм.рт.ст. шляхом призначення антигіпертензивних препаратів вибору: ІАПФ, АРА ІІ, моксонціну та окремих кальцієвих блокаторів, які не підвищують ниркову гемодинаміку - дилтіазему, леркандіпіна, фелодипіну.

Наступним за частотою після артеріальної гіпертензії патологічним проявом ХЗН є метаболічні порушення (табл. 7).

### МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК

Ступень ХЗН	ШКФ, мл/мин	Метаболічні порушення
1	>90	Ті, що не пов'язані с ХЗН, наприклад, метаболічний синдром
2	60-89	Підвищується вміст паратгормону
3	20-59	Зниження абсорбції іонів кальцію, зменшення вмісту ліпопротеїдів, розвиток МІА-синдрому, анемії та гіпертрофії лівого шлуночка (синдром кардіоренальної анемії)
4	15-29	Гіпертриглицеридемія, гиперфосфатемія, метаболічний ацидоз, тенденція до гіперкаліємії
5	<15 або діалізна	Виразна азотемія

Терапевтична тактика при ХЗН і цільові значення основних клінічних параметри наведені в табл. 8.

### ЦІЛЬОВІ ЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ КЛІНІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ НИРОК І ПРЕПАРАТИ ВИБОРУ

Параметри	Цільові значення	Препарати вибору
Артеріальний тиск	Меньш ніж 130/80, 125/75 (при наявності протеїнурії понад 1 г за добу) або 118/76 мм.рт.ст.	АРА-ІІ, іАПФ, моксонідин, некалійзберігаючі діуретики
Протеїнурія	Немає або меньш ніж 30 мг/добу	Те саме, крім діуретиків
Ліпидограма	Нормальна або гіпохолестеринемія	Статини, фібрати
Анемія	Немає (вміст гемоглобину вище 120-125г/л)	Еритропоетини (з Нв<110 г/л), препарати заліза, вітамін В-12
Оксидативний стрес, дефіцит карнітину, гіпергомоцистеїнемія	Нормальні значення карнітину в сироватці крові	L-карнітин (контроль його вмісту в крові!), фолієва кислота
Реологічні якості крові	Нормальні значення	Аспірин, клопідогрель, низькомолекулярні гепарини
Гіперглікемія	Нормальні значення	Рекомендації ААСЕ, 2001; ADA, 2004
Азотемія		Низькобілкова дієта (окрім дітей), кетостерил, нормалізація ентеропасажу (лактолоза), симбіотики.

**Диспансерізація:** хворі з ХНН підлягають диспансерному спостереженню у лікаря-нефролога, а у випадку його відсутності - у лікаря-терапевта за місцем проживання.

Диспансерне спостереження повинно включати: обстеження хворих з ХНН-I ступеня 3 рази на рік, з ХНН II ступеня - 6 разів на рік, а з ХНН III ступеня - щомісячно, призначення адекватного режиму, працевлаштування та вибору раціональних дієтичних та лікувальних заходів; встановлення та усунення факторів, що сприяють прогресуванню ХНН. При виникненні інтеркурентних захворювань хворі обстежуються додатково. Хворим з ХНН-IV ступеня повинно проводитися лікування гемодіалізом/перитонеальним діалізом, або симптоматична терапія (за наявності протипоказань для НЗТ) за місцем проживання.

### **Особливості змін слизової оболонки ротової порожнини при ХНН**

ХНН призведе до різноманітних змін всієї слизової оболонки порожнини рота. Хворі скаржаться на відчуття печії язика, збільшення його розмірів через набряк, появу відбитків зубів, постійний запах сечовини з рота. Характерні розлади смакової чутливості. Звертає на себе увагу нашарування на язиці, яке може бути білим або мати відтінки від блідо-жовтого до коричневого. Змінюється колір слизової оболонки порожнини рота. Вона стає блідою, синюватою або жовтуватою. Іноді розширюються кровоносні судини, що чітко видно під язиком. Підвищується крихкість і проникність стінок кровеносних судин, через що на слизовій оболонці навіть незначні травми викликають пошкодження епітеліального шару та кровотечі. При огляді встановлюють такі елементи ураження, як плями, ерозії, тріщини, петехії, ущільнення та потовщення. Частіше за все вони локалізуються на слизовій оболонці щік, язика, на губах та по перехідній складці. Нерідко приєднуються грибові ураження порожнини рота: товсті нашарування на тлі ярко-червоної слизової або легка білувата плівка на атрофованій поверхні язика, щік. У більшості хворих на ХНН у другій половині процедури гемодіалізу спостерігаються спонтанні кровотечі, пацієнти скаржаться на присмак крові у роті. Біохімічні аналізи крові та слюни вказують на порушення мінерального обміну (в першу чергу кальцієвого). Бактеріологічні дослідження виявляють наявність ознак патогеності гриба *Candida* - нитки міцелія або зростання великої кількості колоній на твердому середовищі. Визначається банальна мікрофлора.

**Роль стоматолога у профілактиці захворювань нирок** полягає по-перше – це санація порожнини рота. Вона передбачує повноцінне лікування та видалення розтрошених зубів, зубних нашарувань, лікування захворювань пародонта або вже наявних уражень слизової рота. Окрім цього проводиться заміна неякісно поставлених пломб, протезів, металічних протезів, що виготовлені з різних металів та інше. Така санація дозволяє усунути багато факторів, які травмують або подразнюють слизову оболонку рота. Також це значно зменшує кількість мікрофлори у порожнині рота, яка також може бути причиною запалень. Усунення вогнищ інфекційних процесів з організму при санації порожнини рота значно зменшує можливість

виникнення сенсібілізації організму, алергічних реакцій та захворювань внутрішніх органів. Своєчасне лікування при санації дистрофічно-запальних захворювань пародонту та запальних уражень слизової оболонки рота є надійним методом профілактики, тому що в санованій ротовій порожнині значно рідше виникають ураження слизової оболонки, що «запускають», а потім підтримують активність системних уражень організму, захворювань внутрішніх органів, і нирок в першу чергу через їх велике функціональне навантаження.

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **А. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Фактори ризику захворювань нирок.

Клінічна і лабораторна діагностика захворювань нирок та невідкладних станів в нефрології.

Методи виявлення захворювань нирок у населення.

Обов'язкова програма обстеження хворого на захворювання нирок.

Клінічна класифікація хронічного захворювання нирок

Принципи лікування захворювань нирок та невідкладних станів в нефрології.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь**

**Завдання 1.** Хвора 39 років поступила із скаргами на швидку втомлюваність, головний біль, зниження апетиту, нудоту, блювання зранку, періодичні носові кровотечі. У віці 15 років перенесла гострий гломерулонефрит. При обстеженні відмічено підвищення АТ до 220/ 120 мм рт.ст., блідість шкіри і слизових, сліди розчухів і геморагії на шкірі. В аналізі сечі: білок - 3,3 г/л, лейкоцити - 3-5, еритроцити - 8-10, циліндри гіалінові 3-4 в полі зору. Який з вказаних біохімічних показників дозволяє найбільш точно оцінити стан хворої?

**А. Креатинін сироватки крові 0,262 ммоль/л**

В. Натрій плазми крові 148 ммоль/л

С. Сечова кислота в крові 0,41 ммоль/л

Д. Фібриноген крові 5,9 г/л

Е. Білірубін крові 20,2 мкмоль/л

**Завдання 2.** Жінка 28 років протягом 12 років хворіє на хронічний гломерулонефрит, який весь цей час мав латентний перебіг. За останні півроку виникла загальна слабкість, зниження апетиту, працездатності, нудота. Хвора скаржиться на головний біль, біль у суглобах. При обстеженні: анемія, підвищення рівня сечовини крові - 34,5 ммоль/л, креатиніна крові 0,766 ммоль/л, гіперкаліємія. Чим ускладнився перебіг хвороби?

А. Гострою нирковою недостатністю

**В. Хронічною нирковою недостатністю**

С. Нефротичним синдромом

Д. Амілоїдозом нирок

Е. Піелонефритом

**Завдання 3.** Жінці 50 років, яка хворіє на хронічний піелонефрит, в період загострення було призначено комбінацію антибіобактеріальних засобів - гентаміцин, 80 мг 3 рази на добу та бісептол, 960 мг 2 рази на добу. До розвитку чого може призвести призначення такої комбінації антибіотиків?

- А. Така комбінація антибіотиків оптимальна та цілком безпечна
- В. Гломерулосклерозу
- С. Хронічної ниркової недостатності
- Д. Гострої ниркової недостатності**
- Е. Гострої надниркової недостатності

**Завдання 4.** Хворий 35 років знаходиться в ОРІТ четверту добу після перенесеної кровотечі і геморагічного шоку. Добовий діурез 50 мл. Хворий ейфоричний, неадекватно оцінює свій стан. Другу добу відмічається блювота. На ЕКГ правошлункова екстрасистолія. ЦВТ 159 мм. водн.ст., ЧД 32 за 1 хв. Яке ускладнення розвинулось у хворого?

- А. Гостра затримка сечевиведення
- В. Гостра серцева недостатність
- С. Постгіпоксична енцефалопатія
- Д. Гостра дихальна недостатність
- Е. Гостра ниркова недостатність**

**В. Вирішить декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми**

### **Завдання 1**

Хворий 43 років доставлений у несвідомому стані. Протягом попередніх 7 днів у зв'язку із застудою приймав великі дози бісептолу. Напередодні ввечері стала турбувати задишка, особливо в положенні лежачі, набрякли ноги, не мочився 2 доби. Вранці розвинулися судоми, знепритомнів. Об'єктивно: гучне дихання, 30/хв., набряки на ногах і попереку, пульс – 50/хв. Креатини плазми – 0,586 ммоль/л, калій плазми – 7,2 ммоль/л.

1. Чим обумовлений важкий стан хворого?

- А. Дихальна недостатність
- В. Ниркова недостатність**
- С. Печінкова недостатність
- Д. Серцева недостатність

2. Яке лікування потрібно?

- А. Гемодіаліз**
- В. Призначення великих доз верошпірону
- С. Введення плазмозамісних засобів

- D. Призначення глюкокортикостероїдів
- E. Застосування гепарину

## **Завдання 2**

Хворий 37 років, поступив до реанімаційного відділення. Загальний стан дуже тяжкий. Сопор. Шкіра сіро-жовтуватого кольору, тургор знижений. Пульс частий, напружений. АТ – 160/110 мм рт.ст. Тонус м'язів підвищений. Гіперрефлексія. У повітрі запах аміаку.

1. Ваш попередній діагноз:

A. Алкогольна кома

**B. Уремична кома**

C. Гіперглікемічна кома

D. Гіпоглікемічна кома

E. Мозкова кома

2. З метою надання невідкладної допомоги застосовують все, крім:

A. Дезінтоксикація

B. Гемодіаліз

C. Промивання шлунку

**D. В/в розчин калія хлориду**

E. Плазмаферез

## **Ситуаційні задачі**

### **Завдання 1**

Хвора С, 28 років протягом 12 років хворіє на хронічний гломерулонефрит, який весь цей час мав латентний перебіг. За останні півроку виникла загальна слабкість, зниження апетиту, працездатності, нудота. Хвора скаржиться на головний біль, біль у суглобах. Об'єктивно, блідість шкіри, одутлість обличчя та незначна набряклість повік. Межі серцевої тупості розширені ліворуч на 2 см. Тони приглушені, діяльність ритмічна, акцент II тону над аортою. Перкуторний звук над легеньми ясний, дихання везикулярне. АТ 165/110 мм рт.ст При лабораторному обстеженні: анемія, підвищення рівня сечовини крові - 34,5 ммоль/л, креатиніна крові 0,766 ммоль/л, гіперкаліємія.

ПИТАННЯ:

1. Попередній діагноз.

2. План обстеження.

3. План лікування.

4. Профілактичні заходи в подальшому

*ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ НА ЗАВДАННЯ 1.*

1. ХЗН, 4 стадія, нефритичний синдром, АГ.

2. Аналіз крові, аналіз сечі, проба по Амбюрже або Нечипоренко, СРВ, протеїнограма, консультація нефролога.



3. Лікування провести в умовах стаціонару. План лікування: РД № 1, стіл № 7а, діаліз, консервативна терапія - симптоматична (антиагрегатні, гіпотензивні, вітаміни, еритропоетин).

4. Лікування ХНН, диспансерне спостереження у нефролога, підготовка до замісної терапії, попередження ГРВІ, грипу та ін захворювань.

### **Завдання 2**

Хворий Т., 27 років, скарги на набряки обличчя і гомілки. У сечі білок - 6,6 г / л, еритроцити 30 - 40 в полі зору, добова протеїнурія - 9,37 г, білок крові - 62,9 г / л. З метою діагностики та вибору лікування хворому проведено біопсія нирок. В анамнезі немає раніше перенесених хвороб нирок. При гістологічному обстеженні біоптату виявлений проліферативної-фібропластичний тип хронічного ГН. У наступні місяці у хворого залишився нефротичний синдром, періодично підвищується артеріальний тиск. Після переохолодження і порушення дієти посилилася протеїнурія, набряки, підвищення артеріального тиску.

Сформулюйте діагноз.

*ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ НА ЗАВДАННЯ 2:* Діагноз: ХЗН, 2 стадія: проліферативної-фібропластичний тип (дата біопсії), нефротичний синдром, АГ.

### **VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Екстракорпоральні методи лікування термінальної стадії ниркової недостатності".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

### ТЕМА 4. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ. СУЧАСНА КЛАСИФІКАЦІЯ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА. НАЦІОНАЛЬНА ПРОГРАМА «ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ».

#### I. Актуальність теми

Глобальною медико-соціальною проблемою сучасності, епідемією неінфекційного характеру, натеper є цукровий діабет (ЦД). Він знаходиться на 3-му місці за поширеністю після серцево-судинної патології та злоякісних новоутворень. Причиною ранньої інвалідизації та смертності є судинні та неврологічні ускладнення. За даними ВООЗ, в економічно розвинутих країнах світу до 4 – 6% населення хворіє на ЦД. Сьогодні у світі нараховується більше 350 млн хворих на цукровий діабет, а згідно прогнозів до 2030 року ця цифра має значно збільшитись. Генеральний директор ВООЗ Маргарет Чен восени 2008 року у своєму виступі сказала, що основним тягарем для охорони здоров'я є рак, хвороби серця, діабет і психічні розлади. Визначаючи загрозу, яку становить для людства ЦД, Генеральна Асамблея ООН 20 грудня 2006р. прийняла резолюцію по цукровому діабету, в якій призвала всі країни звернути увагу на цю проблему. Враховуючи вищезначене, Кабінет Міністрів України своєю Постановою №877 від 19 серпня 2009 року затвердив цільову програму «Цукровий діабет на 2009 – 2013р.»

Проблема ранньої діагностики та ефективного лікування цукрового діабету, його ускладнень є найбільш актуальною в сучасній ендокринології. Це пояснюється широким поширенням захворювання, постійним ростом кількості хворих. Крім того, цукровий діабет поряд із серцево-судинними та онкологічними захворюваннями є частою причиною смерті та тяжких інвалідизуючих уражень, зокрема таких, як сліпота, ниркова недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, гангрена.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики ЦД з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на ЦД.

**II. Мета навчання** поглибити знання різних клінічних форм та особливостей перебігу цукрового діабету у хворих різних вікових груп та засвоїти сучасні методи діагностики та лікування. Встановити роль лікаря-стоматолога в профілактиці цукрового діабету.

#### III. Основні учбові цілі

##### Вміти:

- визначати попередній клінічний діагноз ЦД;
- оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубо-щелепної системи на виникнення і перебіг ЦД;
- визначитися у ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці ЦД та його

ускладнень.

**Знати:**

- етіологію ЦД;
- ключові ланки патогенезу ЦД;
- клінічну класифікацію ЦД;
- типові клінічні прояви ЦД;
- лабораторну та інструментальну діагностику ЦД;
- ускладнення ЦД;
- принципи лікування ЦД;
- зміни з боку ротової порожнини;
- роль лікаря-стоматолога щодо запобігання тяжким ускладненням та надання невідкладної допомоги на своєму робочому місці.

**Оволодіти:**

- визначати попередній синдромний діагноз ЦД, тактику лікаря-стоматолога при підозрі на ЦД
- надати невідкладну допомогу при ускладненнях ЦД та невідкладних станах.

**IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих на ЦД з ретельним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування. Проводиться тестування, підсумкове оцінювання знань та навичок студентів.

**V. Зміст теми**

- Цукровий діабет (ЦД). Визначення.
- Розповсюдження, медичне та соціальне значення ЦД.
- Класифікація ЦД.
- «Прихований діабет».
- Етіологія і патогенез ЦД.
- Значення вірусної агресії та імунних порушень.
- Зв'язок з ожирінням, порушенням ліпідного обміну. Метаболічний синдром.
- Взаємозв'язок з розвитком атеросклерозу, артеріальної гіпертензії.
- Інсулінорезистентність.
- Національна програма «Цукровий діабет».
- Профілактика порушень вуглеводного обміну та місце в ній лікарів-стоматологів.

**Визначення.** Цукровий діабет (грец. διαβήτης — надмірне сечовипускання) — група ендокринних захворювань, що розвиваються внаслідок абсолютної або відносної (порушення взаємодії з клітинами-мішенями) недостатності гормону інсуліну, в результаті чого розвивається стійке підвищення рівня глюкози в крові — гіперглікемія. Захворювання характеризується хронічним перебігом і порушенням

всіх видів обміну речовин: вуглеводного, жирового, білкового, мінерального і водно-сольового.

**Розповсюдженість, медичне та соціальне значення.** За даними Міжнародної федерації діабету в 2011 році число хворих на цукровий діабет у світі досягло рекордної цифри 366 мільйонів, а в 2030 році становитиме 552 мільйонів. Поширеність цукрового діабету в популяції, в середньому, становить 1-8,6%, а серед дітей та підлітків — близько 0,1-0,3%. З урахуванням недіагностованих випадків, в деяких країнах поширеність може сягати до 6%. За даними IDF, у світі проживає до 183 млн. осіб з недіагностованим цукровим діабетом, що становить 50% від діагностованих випадків. Діабет став причиною 4,6 млн. смертей в 2011 році.

Раніше використовувалася класифікація ЦД, яка включала в себе такі стадії розвитку захворювання: предіабет (достовірні класи ризику), латентний цукровий діабет (прихований) з порушенням толерантності до глюкози; явний ЦД (клінічний, маніфестований).

*Латентний ЦД* (або прихований діабет) характеризується відсутністю клінічних ознак, нормоглікемією (натщесерце), відсутністю глюкозурії, патологічним результатом тесту толерантності до глюкози. В деяких випадках зазначено шкірний генітальний свербіж, фурункульоз, парадонтоз, проте у більшості хворих на цій стадії захворювання скарги відсутні.

*Явний ЦД* має характерні клінічні симптоми: спрага, поліурія, схуднення (або ожиріння), зниження працездатності, гіперглікемія натщесерце та постпрандіальна, глюкозурія. Наявність ацетонемії, ацидоза та ацетонурії вказує на більш виражені діабетичні порушення обміну.

#### ***Етіологічна класифікація порушення глікемії (ВООЗ, 1999)***

1. Цукровий діабет типу 1 (деструкція  $\beta$ -клітин, що призводить до абсолютної інсулінової недостатності).
  - А. Автоімунний.
  - Б. Ідеопатичний.
2. Цукровий діабет типу 2.
3. Інші специфічні типи цукрового діабету.
  - А. Генетичні дефекти  $\beta$ -клітинної функції.
  - Б. Генетичні дефекти дії інсуліну.
  - В. Хвороби екзокринної частини підшлункової залози.
  - Г. Ендокринопатії.
  - Д. Цукровий діабет, індукований ліками або хімічними речовинами.
  - Е. Інфекції.
  - Є. Незвичайні форми інсулінопосередкованого діабету.
  - Ж. Інші генетичні синдроми, інколи поєднані з діабетом.
4. Гестаційний цукровий діабет.

**Етіологія Цукровий діабет 1 типу**  
 Наявність певних антигенів системи гістосумісності (гаплотипи HLA-B8, B16, B15, B35, DR3, DR4, DR3/DR4, DQA-Arg52+/DQB-Asp57 та ін.)  
 Підвищена чутливість β-клітин до вірусних антигенів або ослаблений противірусний імунітет.  
 Вплив зовнішнього середовища (віруси, хімічні речовини, токсини, β-тропні віруси, цитотоксичні речовини).

**Патогенез**

**Цукровий діабет 1 типу**

Генетична схильність, зумовлена наявністю певних гаплотипів генів HLA-системи I, II та III класів, а також других діабетогенних генів (IDDM 1-24)  
 Тригування або ініціація імунних процесів (наявність в сироватці крові тільки одного виду антигенів острівця підшлункової залози)  
 Стадія активних імунологічних процесів (наявність 3 або 4 типів антитіл до антигенів острівця підшлункової залози, а також антитіл до клітин других ендокринних органів та тканин)

Прогресування зниження першої фази секреції інсуліна, стимульованої в/в введенням глюкози  
 Клінічно маніфесний діабет (гіперглікемія та інші симптоми діабету виникають при явищах абсолютної інсулінової недостатності, а в підшлунковій залозі спостерігається деструкція та загибель 85-90% бета-клітин, а при визначенні інсуліну та С-пептиду в сироватці крові ще визначається залишкова секреція інсуліна)  
 Повна деструкція бета-клітин

**Цукровий діабет 2 типу**

Від переваги інсулінорезистентності з відносним дефіцитом інсуліна до переваги дефектів секреції інсуліна з інсулінорезистентністю або без неї

Визначення кетонів у сечі

**Діагностика цукрового діабету (алгоритм)**

**Клінічні прояви**

Визначення натщесерце (цільна капілярна кров)

Глікемія через 2 години після нагрузки глюкозою (ОГТТ)

Діабетична нейропатія - визначення сухожильних рефлексів, больової, температурної, тактильної, вібраційної чутливості (консультація невропатолога)  
 Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок - реовазографія (доплерографія судів нижніх кінцівок)  
 Діабетична нефропатія - визначення мікроальбумінурії  
 Діабетична ретинопатія дослідження очного дна (консультація окуліста)

1. Симптоми, зумовлені декомпенсацією захворювання (полідипсія, поліурія, сухість шкітури, сухість в роті, прогресуюче схуднення, свербіж шкіри та

< 5,5 ммоль/л → Порухнення вуглеводного обміну відсутні  
 > 6,1 ммоль/л → Явний цукровий діабет  
 5,5-6,0 ммоль/л → Необхідність проведення ОГТТ  
 7,8-11,0 ммоль/л → Порухнення до толерантності до вуглеводів  
 > 11,0 ммоль/л → Явний цукровий діабет

< 7,8 ммоль/л → Порухнення глікемії натщесерце  
 7,8-11,0 ммоль/л → Порухнення до толерантності до вуглеводів  
 > 11,0 ммоль/л → Явний цукровий діабет

Визначення натщесерце та впродовж дня  
 Добова та фракційна глюкозурия  
 Діагностика ускладнень цукрового діабету

зовнішніх статевих органів, слабкість, сонливість після їжі, у дітей – біль у животі).  
 2. Симптоми, зумовлені наявністю хронічних ускладнень діабету (нейропатії, ангіопатії) та супутньої патології.

**Класифікація ЦД та других порушень глікемії (Report of WHO Consultation, 1999)**

<b>ЦД 1 типу</b> (деструкція бета-клітин, як правило веде до абсолютної недостатності інсуліна)	<b>ЦД 2 типу</b> (від переваги інсулінорезистентності з відносним дефіцитом інсуліна до переваги дефектів секреції інсуліна з інсулінорезистентністю або без неї)	<b>Інші специфічні типи ЦД:</b>	<b>ЦД вагітних</b>
1. Аутоімунний: - Аутоантитіла до острівцевих клітин (ICAs); - Аутоантитіла до інсуліну (IAAs); - Аутоантитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти (GAD65). 2. Ідеопатичний (відсутні ознаки аутоімунного процесу).	- рідкі форми імунологічно зумовленого ЦД; - інші генетичні синдроми, іноді поєднуються з ЦД	- генетичні дефекти, які викликають порушення функції бета-клітин; - генетичні дефекти, які викликають порушення дії інсуліна; - захворювання ендокринної частини підшлункової залози; - ендокринопатії; - індукований фармакологічними та хімічними агентами ЦД;	- інфекції; - рідкі форми імунологічно зумовленого ЦД; - інші генетичні синдроми, іноді поєднуються з ЦД

**Лікування**

Дієта та збалансований дієтичний режим. Інсулінотерапія та/або цукрознижуючі препарати. Фізичні навантаження (спорт, ігри). Навчання самоконтролю і проведення його у домашніх умовах. Психологічна допомога.

## **Особливості змін у ротовій порожнині при цукровому діабеті**

Зміни ротової порожнини виявляють серед ендокринної патології найчастіше при ЦД. Своєчасна та вірна оцінка стоматологом місцевих проявів ЦД в ротовій порожнині буде сприяти їх ранній діагностиці.

На тлі ЦД в ротовій порожнині відбуваються патологічні зміни. Їх виразність залежить від тяжкості та тривалості перебігу ЦД. Клінічні симптоми в ротовій порожнині часто являються першими ознаками захворювання.

Ксеростомія - сухість в ротовій порожнині, зумовлена зменшенням продукції слини, ступінь тяжкості якого може бути різним у різних хворих. Часто сухість поєднується зі спрагою і апетитом, печінням, поколюванням в області язика, губ, ясен; іноді супроводжується свербежем і печінням в області статевих органів або інших діляниць. При огляді слизова оболонка рота суха, блискуча, набрякла і гіперемійована. Язик сухий, його сосочки десквамовані. Разом з цим можуть виникати парестезії. Диференціюють ксеростомію на тлі цукрового діабету від порушень саливації при розладах нервової системи, синдрому Шегрена, сиалоаденита і сиалодохита, хвороби Микулича.

### Катаральний, ерозивно-виразковий стоматит, глосит

Запалення слизової оболонки рота або окремих її ділянок при цукровому діабеті відбувається в результаті зниження її резистентності внаслідок порушень окислювально-відновлювальних процесів, дисбактеріозу в порожнині рота, дисбалансу місцевого імунітету та інших причин. Усе це сприяє зміні реактивності слизової оболонки рота до дії місцевих подразників, зменшення опору інфекції. Виникає схильність до розвитку запалення, сповільнюються процеси загоєння ерозій і виразок. Навіть незначна дія травмуючого чинника призводить до запалення слизової оболонки рота і у ряді випадків - до порушення її цілісності з утворенням тріщин, ерозій і виразок. При цьому хворі скаржаться на болі при прийомі гарячої, гострої або сухої їжі.

Ерозії і виразки характеризуються тривалим перебігом внаслідок зниження регенераторних властивостей слизової оболонки.

При цукровому діабеті також часто вражаються тканини пародонту. Спочатку розвивається катаральний гінгівіт з вираженою набряклістю і кровоточивістю ясен. Згодом він досить швидко трансформується в пародонтит, що характеризується прогресуючим перебігом з вираженими запально-деструктивними змінами усіх тканин пародонту. Часто виникають пародонтальні абсцеси. При цьому чим важче перебіг цукрового діабету і більше його тривалість, тим сильніше виражене ураження тканин пародонту. Для хворих на цукровий діабет молодого віку характерні швидкопрогресуючі деструктивні процеси в пародонті.

### Грибковий стоматит, микотична заїда

У хворих на цукровий діабет досить поширеною формою патології порожнини рота є кандидоз, що розвивається внаслідок дисбактеріозу в порожнині рота і порушення кислотно-основної рівноваги з накопиченням в тканинах недоокислених продуктів обміну (молочної і піровиноградної кислот).

Для кандидозу слизової оболонки рота при цукровому діабеті характерний стійкий і наполегливий перебіг. Часто зустрічається микотична заїда, при якій в кутах рота утворюються тріщини, покриті невеликими сірувато-білими корками.

Для діагностики кандидозу важливе значення мають наявність загальних симптомів цукрового діабету, дані лабораторних досліджень (збільшення вмісту глюкози в сироватці крові і сечі), а також результати дослідження бактеріоскопії - зскріб з поверхні слизової оболонки рота.

Протигрибкову терапію проводять за узгодженням з ендокринологом, що здійснює лікування цукрового діабету.

#### Парестезія, порушення смаку

У хворих на ЦД разом з сухістю і печінням слизової оболонки рота іноді буває парестезія. При декомпенсованій формі цукрового діабету у деяких хворих фіксують порушення функції аналізатора смакового рецепторного апарату. Відбувається зниження смакової чутливості до солодкого, солоного, кислого, а у ряді випадків - до гіркого. Іноді спостерігають розлад нервової системи (неврит, невралгія трійчастого нерва).

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Визначте тип цукрового діабету.

Визначте епідеміологію цукрового діабету.

Визначте етіологію, патогенез цукрового діабету.

Наведіть класифікацію порушення глікемії.

Наведіть клінічні особливості різних типів цукрового діабету.

Визначте діагностичне значення рівня глікемії натще, тесту толерантності до глюкози, глікозильованого гемоглобіну, С-пептиду.

Визначте критерії тяжкості перебігу захворювання.

1. Критеріями цукрового діабету за результатами тесту толерантності до глюкози (після вживання 75 г глюкози) є такі:

A. натще - 6,1 ммоль/л; через 2 год - 11,1 ммоль/л;

B. натще - 6,0 ммоль/л; через 2 год - 9,0 ммоль/л;

C. натще - 5,9 ммоль/л; через 2 год - 7,8 ммоль/л;

D. натще - 5,6 ммоль/л; через 2 год - 7,4 ммоль/л;

E. натще - 5,4 ммоль/л; через 2 год - 7,2 ммоль/л.

**Еталон відповіді: A.**

2. Визначте рівень глюкози капілярної крові натще та через 2 год після навантаження глюкозою (75 г), за яким можна встановити порушену толерантність до глюкози:

A. натще - 5,8 ммоль/л; через 2 год - 8,1 ммоль/л;

B. натще - 8,5 ммоль/л; через 2 год - 12,4 ммоль/л;

C. натще - 7,6 ммоль/л; через 2 год - 11,5 ммоль/л;

D. натще - 6,0 ммоль/л; через 2 год - 7,3 ммоль/л;

E. натще - 4,9 ммоль/л; через 2 год - 7,0 ммоль/л.

**Еталон відповіді: A.**

3. Визначте ендокринне захворювання, для якого характерний специфічний тип діабету:

A. синдром Іценка-Кушінга;

B. інсулінома;



- C. гіпотиреоз;
- D. хвороба Аддісона;
- E. гіперпаратиреоз;

**Еталон відповіді:** А.

4. Для цукрового діабету типу 1 характерна така ознака:

- A. зниження рівня С-пептиду;
- B. підвищення рівня С-пептиду;
- C. вік після 35 років;
- D. повільний початок;
- E. стабільний перебіг;

**Еталон відповіді:** А.

Задача 1. У хворої, 22 років, з'явилися скарги на спрагу, великий діурез, втрату маси тіла. Захворювання розвинулося після перенесеного грипу. Рівень глікемії - 19,6 ммоль/л, глюкозурія - 56,2 г/л, кетонурія. Визначте діагноз:

- A. цукровий діабет 1 типу, вперше виявлений, кетоацидоз;
- B. вторинний гіпотиреоз;
- C. первинний гіпокортицизм;
- D. первинний гіпогонадизм;
- E. гіпопітуїтаризм.

**Еталон відповіді:** А.

**В. Вирішіть декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми**

**Завдання 1.** Хворий, 18 років. Хворіє на цукровий діабет типу 1 з 4-х років. Лікується препаратами інсуліну протафан та актрапід. Оскільки у пацієнта закінчився дитячий вік, йому запропонували лікування інсулінопрепаратами Фармасулін Н та Фармасулін N у дозах на 20% менших від попередніх. Зі страху перед гіпоглікеміями пацієнт збільшив квоту простих вуглеводів у харчуванні. Через 3 дні постійного лікування зросла спрага, збільшилась кількість випорожненої сечі, турбує біль у епігастрії та нудота.

- 1) З чим пов'язані зміни у клінічному перебігу захворювання у пацієнта?
- 2) Які методи дослідження потрібні для підтвердження?
- 3) Тактика лікування (зміна режиму інсулінотерапії, перехід на інші групи препаратів)

**Еталон відповіді:**

- 1) З недостатньою дозою інсуліну.
- 2) При підвищенні доз інсуліну буде зазначено зменшення рівня глікемії протягом доби
- 3) Підвищити добову дози інсуліну до тих, які отримував у дитячому віці. Надалі проводити корекцію інсулінотерапії за результатами глікемічного профілю. Перехід на інші види цукрознижувальної терапії протипоказаний.

**Завдання 2.** Вісімнадцятирічна жінка була госпіталізована в терапевтичне відділення з попереднім діагнозом пневмонія. Скаржилася на спрагу, біль в животі, нудоту, блювання, сонливість. Об'єктивно: шкіра суха, тургор знижений. Язик сухий,

дихання шумне та глибоке, різкий запах ацетону з рота. Температура тіла - 36,6 °С, пульс - 100/хв., АТ - 90/50 мм рт.ст. В сечі різко позитивна реакція на ацетон. Глюкоза крові - 33 ммоль/л.

- 1) Ваш попередній діагноз?
- 2) Куди слід шпиталізувати хвору?
- 3) План обстеження?

**Еталон відповіді:**

- 1) Цукровий діабет вперше діагностований.
- 2) У відділення інтенсивної терапії для лікування кетоацидозу.
- 3) Загальний аналіз крові та сечі, електроліти крові, глюкоза крові (кожні 1-2 години), коагулограма, ліпидограма, аналіз крові на глікозильований гемоглобін, С-пептид.

Провести диференційну діагностику різних типів цукрового діабету.

**Клінічна характеристика різних типів цукрового діабету**

Симптоми	Цукровий діабет		
	тип 1	тип 2	гестаційний
Вік до 35 років	+	-	+
Гострий початок	+	-	-
Надмірна маса тіла	-	+	-/+
Стабільний перебіг	-	+	+
Кетоацидоз	+	-	-
Зниження рівня інсуліну в крові	+	-	+
Підвищений рівень С-пептиду	-	+	-
Антитіла до β-клітин підшлункової залози	+	-	+
Асоціація з алелями HLA-системи	+	-	+
Потреба в екзогенному інсуліні	+	-	+
Пізні ускладнення: мікроангіопатії	+	-	-

**Завдання 1.** Хвора 48р. скаржиться на збільшення маси тіла за останні 1,5-2 роки, сухість у роті, спрагу, підвищення артеріального тиску. Об'єктивно: зріст - 160 см, маса тіла - 110 кг. Глікемія натще - 10,5 ммоль/л. С-пептид 3,8 (норма 1,1-4,4).

- 1) Який імовірний діагноз?
- 2) Які додаткові дослідження треба було призначити?
- 3) Яка тактика лікування хворої?

**Еталон відповіді:**

- 1) Цукровий діабет типу 2
- 2) Дослідження глікемічного профілю, аналіз крові на глікозильований гемоглобін, ліпідний профіль; аналіз сечі на глюкозу, кетонів тіла, мікроальбумін, ; консультація окуліста, невропатолога, кардіолога.

3) Призначення пероральної цукрознижувальної терапії (метформін), корекція порушень ліпідного обміну та артеріального тиску

**VIII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Невідкладні стани при цукровому діабеті".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 5. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ. ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ДІАГНОСТИЦІ. ОСОБЛИВОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ТАКТИКИ.**

### **I. Актуальність теми**

Цукровий діабет 1 типу (ЦД) є найгострішою медико-соціальною проблемою, що відноситься до пріоритетів національних систем охорони здоров'я практично усіх країн світу, де переважає європейське населення. Актуальність проблеми визначається широкою поширеністю СД1, високою смертністю, ранньою інвалідизацією хворих і зростанням захворюваності.

Поширеність ЦД у світі складає 5-6 % населення, в Росії 5% населення. Кожні 15 років число хворих подвоюється. У Росії в 1997 році зареєстровано приблизно 2100 тис. хворих діабетом, з них 252 410 діабетом 1 типу. У 11,2% населення індустріальних країн визначається порушення толерантності до глюкози, щорічно у 1-5% з них розвивається ЦД 2 типу .

Нині встановлено, що ЦД типу 1 є мультифакторним захворюванням аутоімунної природи, істотна роль в розвитку якого належить спадковій схильності. Незважаючи на застосування людського рекомбінантного інсуліну для замісної інсулінотерапії, захворювання ЦД1 неможливо нині вилікувати радикально, що надає цій проблемі не лише медичне, але і соціальне значення.

Епідеміологічні дослідження останніх років показали, що ЦД типу 1 може розвиватися в будь-якому віці. Серед усіх випадків ЦД 1 типу приблизно 40% розвивається у віці до 15 років, 30% між 15 і 34 роками і 30% після 35-річного віку. ЦД типу 1 при клінічній маніфестації після 30 років в літературі часто називають латентним аутоімунним діабетом дорослих (LADA). Дані хворі достовірно мають повільно прогресуючу деструкцію  $\beta$ -клітин, а клінічна картина LADA відрізняється від ювенільного цукрового діабету.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики ЦД з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на ЦД.

**II. Мета навчання** поглибити знання різних клінічних форм та особливостей перебігу цукрового діабету типу 1 у хворих різних вікових груп та засвоїти сучасні методи діагностики та лікування. Встановити роль лікаря-стоматолога в профілактиці цукрового діабету.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- визначати попередній клінічний діагноз ЦД типу 1;
- оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубо-щелепної системи на виникнення і перебіг ЦД;

- визначитися у ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці ЦД та його ускладнень.

**Знати:**

- етіологію ЦД типу 1;
- ключові ланки патогенезу ЦД типу 1;
- клінічну класифікацію ЦД;
- типові клінічні прояви ЦД типу 1;
- лабораторну та інструментальну діагностику ЦД типу 1;
- ускладнення ЦД;
- принципи лікування ЦД типу 1;
- зміни з боку ротової порожнини при ЦД;
- роль лікаря-стоматолога щодо запобігання тяжким ускладненням та надання невідкладної допомоги на своєму робочому місці.

**Оволодіти:**

- визначати попередній синдромний діагноз ЦД, тактику лікаря-стоматолога при підозрі на ЦД
- надати невідкладну допомогу при ускладненнях ЦД та невідкладних станах.

**IV. Зміст теми**

- Симптоматика ЦД типу 1.
- Клінічна і лабораторна діагностика.
- Ступені важкості.
- Ускладнення, мікроангіопатії (ретинопатія, нефросклероз), хронічна ниркова недостатність.
  - Діабетична ступня.
  - Діабетичні гіпер- і гіпоглікемічні коми.
  - Невідкладна допомога при гіперглікемічних і гіпоглікемічних комах.
  - Принципи лікування ЦД типу 1 типу.
  - Профілактика.
  - Зміни в ротовій порожнині та особливості тактики лікаря-стоматолога при ЦД типу 1.
    - Роль стоматолога в профілактиці та діагностиці ЦД типу 1.

**Цукровий діабет типу 1** - хронічне ендокринно-обмінне захворювання, обумовлене абсолютною недостатністю інсуліну внаслідок поєданого впливу різних ендогенних (генетичних) і екзогенних чинників, які призводять до порушення усіх видів обміну речовин, ураження судин, нервів, різних органів і тканин. Специфічним обов'язковим проявом захворювання є порушення вуглеводного обміну з прогресуючим зростанням рівня глюкози в крові і виділенням її з сечею.

## **Клінічна класифікація маніфестного (явного) ЦД (О.С.Єфімов 1983, 1998)**

### **I. Клінічні форми**

1. Первинний ЦД: а) генетичний; б) есенціальний (з ожирінням або без нього)
2. Вторинний (симптоматичний) ЦД: а) гіпофізарний; б) стероїдний; в) тирогенний; г) адреналовий; д) панкреатичний (запалення підшлункової залози, пухлинне її переродження або видалення); е) бронзовий (у разі гемохроматозу)
3. ЦД вагітних (гестаційний).

### **II. Ступені тяжкості ЦД**

1. Легкий (I)
2. Середній (II)
3. Важкий (III).

### **III. Типи ЦД**

**тип 1 - (лабільний зі схильністю до ацидозу і гіпоглікемії, переважно юнацький)**

**тип 2 - (стабільний, ЦД людей похилого віку). При тривалій течії 5-15 і більше років нерідко розвивається вторинна інсулінозалежність.**

### **IV. Стан компенсації**

1. Компенсований.
2. Субкомпенсований.
3. Декомпенсований.

### **V. Наявність діабетичної ангіопатії (I - III стадії) і невропатії**

1. Мікроангіопатія - ретино-, нефро-, капілярнопатія нижніх кінцівок або іншої локалізації
2. Макроангіопатія з переважним ураженням судин серця, головного мозку, нижніх кінцівок, іншої локалізації
3. Універсальна мікро-, макроангіопатія
4. Полінейропатія (периферична, автономна або вісцеральна)
5. Енцефалопатія

**VI. Ураження інших органів і систем: гепатопатія, катаракта, дерматопатія, остеоартропатія та ін.**

### **VII. Гострі ускладнення ЦД. Коми**

1. Гіперкетонемічна
2. Гіперосмолярна
3. Гіперлактацидемічна
4. Гіпоглікемічна

### **Діагностичні критерії**

**Клініка** - скарги на сухість у роті, полідипсію, поліурію, свербіж в промежині, схуднення при підвищеному апетиті.

**Глікемія** (багаторазове перевищення в капілярній крові рівня 6,1 ммоль/л

натщесерце, а також значення глікемії через 120 хвилин після стандартного вуглеводного навантаження вище 11,1 ммоль/л).

**Глюкозурія** (визначення глюкози в сечі добовій або фракційній в окремих порціях)

**Ацетонурія** (якісна реакція на кетонів тіла в сечі).

**Глікозильований гемоглобін і фруктозамін** (визначення середнього значення глікемії за останні 3 місяці і 2-3 тижні відповідно вище за норму).

**Визначення в плазмі С-пептиду та імунореактивного інсуліну** (визначення рівня залишкової секреції інсуліну), при типі 1 рівень С-пептида знижено або не визначається, при типі 2 - нормальний або підвищений.

**Пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ)** показаний пацієнтам із змістом глюкози в плазмі крові натщесерце від 6,1 до 7 ммоль/л, а також особам з виявленими чинниками ризику розвитку цукрового діабету (цукровий діабет у близьких родичів, народження великого плоду, порушення толерантності до глюкози в анамнезі, ожиріння, гіпертонічна хвороба).

- При нормальній толерантності концентрація глюкози в плазмі крові через 2 год після навантаження складає менше 7,8 ммоль/л (<140 мг/дл).

- Підвищення концентрації глюкози в плазмі крові через 2 год після навантаження >7,8 ммоль/л (>140 мг/дл), але нижче за 11,1 ммоль/л (<200 мг/дл) свідчить про порушену толерантність до глюкози.

- Концентрація глюкози в плазмі крові через 2 год після навантаження більше 11,1 ммоль/л (>200 мг/дл) свідчить про попередній діагноз "цукровий діабет"

#### Діагностичні критерії ЦД (Report of WHO Consultation, 1999)

Час визначення глікемії	Концентрація глюкози, міль/л			
	Цілісна кров		Плазма	
	Венозна	Капілярна	Венозна	Капілярна
<i>Фізіологічна норма</i>				
Натщесерце	<5,6	<5,6	<6,1	<6,1
Постпрандіальна (через 2 години після їжі)	<6,7	<7,8	<7,8	<8,9
<i>Цукровий діабет</i>				
Натщесерце	≥6,1	≥6,1	≥7,0	≥7,0
Постпрандіальна	≥10,0	≥11,1	≥11,1	≥12,2
<i>Порушення толерантності до глюкози</i>				
Натщесерце	<6,1	<6,1	<7,0	<7,0
Постпрандіальна	≥6,7<10	≥7,8<11,1	≥7,8<11,0	≥8,9<12,2
<i>Порушена глікемія натщесерце</i>				
Натщесерце	≥5,6<6,1	≥5,6<6,1	≥6,1<7,0	≥6,1<7,0
Постпрандіальна	<6,7	<7,8	<7,8	<8,9

**Ступені тяжкості діабету (МОЗ України, Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності, 1977)**

Цукровий діабет типу 1

Середньої тяжкості - застосування інсулінотерапії сприяє стійкій компенсації захворювання, можливе поєднання з ретинопатією I - II ст., нефропатією III ст., швидкоминущою нейропатією.

Важка форма - лабільний перебіг захворювання (з частими гіпоглікемічними і/або кетоацидотичними станами, коли складно добитися компенсації захворювання); можливий стабільний перебіг з наявністю важких ускладнень - ретинопатії III стадії, нефропатія IV і V стадій, важкі прояви периферійної або вегетативної нейропатії, енцефалопатії.

**Визначення ступеня тяжкості цукрового діабету (наказ МОЗ України №356 від 22.05.2009р.)**

Легка форма - цукровий діабет типу 2 без мікро- і макросудинних ускладнень, компенсація досягається дієтотерапією.

Середньої тяжкості - цукровий діабет типу 1 і 2 на цукрознижувальній терапії без ускладнень або за наявності початкових стадій ускладнень : діабетична ретинопатія непроліферативна стадія, діабетична нефропатія на стадії мікроальбумінурії, діабетична полінейропатія.

Важка форма - лабільний перебіг цукрового діабету (часті гіпоглікемії і/або кетоацидотичні стани):

- цукровий діабет типу 1 і 2 з важкими судинними ускладненнями: діабетична ретинопатія, препроліферативна або проліферативна стадія; діабетична нефропатія, стадія протеїнурії або хронічної ниркової недостатності; синдром діабетичної стопи; автономна полінейропатія; постінфарктний кардіосклероз; серцева недостатність; стан після перенесеного інсульту або порушень мозкового кровообігу; оклюзійне ураження судин нижніх кінцівок.

## **УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

**Клінічна класифікація діабетичної ангіопатії (О.С.Єфімов, 1973, 1989, 1998)**

A. За формою і локалізацією

1. Мікроангіопатія

а) нефропатія (стадії: 0-доклінічна (безсимптомна), I - пренефротична, II - нефротична, III - нефросклеротична);

б) ретинопатія (стадії: I - ангіопатія сітківки (спастико-атонічна, аневризматична), II - проста ретинопатія, III - проліферативна ретинопатія);

в) мікроангіопатія нижніх кінцівок (стадії: I - доклінічна, II - функціональна (гіпертонус, гіпотонус, спастико-атонія), III - органічна, IV - виразково-некротична (гангренозна).

2. Макроангіопатія (атеросклероз):

а) аорти і коронарних судин;

б) мозкових судин;

в) периферійних судин.

3. Універсальна мікро-, макроангіопатія.

**Діабетична нефропатія** - специфічне захворювання нирок на тлі цукрового діабету, яке характеризується розвитком вузлового або дифузного гломерулосклероза, що призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності.

### **Класифікація діабетичної нефропатії (С.Могensen, 1983, ВООЗ)**

I стадія - гіперфункції - гіперфільтрація, гіперперфузія, гіпертрофія нирок, нормаальбумінурія (менше 30мг\дб). Спостерігається на початку клінічних проявів цукрового діабету.

II стадія - початкових структурних змін нирок - потовщення базальної мембрани, експансія мезангіума, гіперфільтрація, нормаальбумінурія. Тривалість діабету більше 2 років, але менше 5 років.

III стадія - мікроальбумінурії - мікроальбумінурія 30-300мг\дб, нормальна або помірно підвищена ШКФ. Тривалість більше 5 років.

IV стадія - протеїнурії - протеїнурія, артеріальна гіпертензія, зниження ШКФ, склероз 50-75% клубочків. Тривалість діабету більше 10-15 років.

V стадія - уремії - ШКФ менше 10мл\хв, тотальний дифузний або вузликовий гломерулосклероз. Тривалість діабету 15-20 років.

### **Класифікація ступенів хронічної ниркової недостатності (Наказ МОЗ і АМН України №65/462 від 30.09.2003)**

<b>ступень</b>	<b>ШКФ, мл\хв</b>	<b>Рівень креатиніну крові, ммоль\л</b>
I ст	$< 90 \geq 60$	$> 0,123 \leq 0,176$
II ст	$< 60 \geq 30$	$> 0,176 \leq 0,352$
III ст	$< 30 \geq 15$	$> 0,352 \leq 0,528$
IV ст	$< 15$ мл\мін або лікування методами гемодіалізу	$> 0,528$

### **Синдром діабетичної стопи**

Визначення. Інфекція, виразка або деструкція глибоких тканин, які пов'язані з неврологічними патологічними змінами, погіршенням магістрального кровотоку в артеріях нижніх кінцівок різної міри тяжкості і остеоартропатією (ВООЗ).



<b>Діабетичний кетоацидоз (причини)</b>	Припинення інсулінотерапії або зменшення дози інсуліну			Розвиток резистентності до інсуліну			Нерозпізнаний цукровий діабет 1 типу			
<b>Патогенетичні ланки</b>	↓	↓	↓	Надірна секреція контраінсулярних гормонів	Голодання	Дегідратація організму	Блокування транспорту глюкози в м'язи та жирову тканину	Активіція компенсаторних механізмів (глікогеноліз, гліконеогенез, ліполіз, протеоліз)	Інсулінова недостатність	↓
	↓	↓	↓							
<b>Клінічні прояви</b>	↓	↓	↓	Нудота, блювання	Порушення зору	Біль в ділянці серця та животі	Потужна спрага	Позиви до сечовиділення	Зникнення апетиту	↓
	↓	↓	↓	Запах ацетону у видихуваному повітрі	Зниження артеріального тиску, пульс малого наповнення	Збільшена печінка, при пальпації болісна	Зниження температури тіла	Ослаблення сухожильних рефлексів	Патологічне дихання Кусмауля	↓
<b>Дані додаткових досліджень</b>	↓	↓	↓	Гіперглікемія 19-35 ммоль/л	Гіперліпідемія	Гіперпротейнемія	Підвищені рівні сечовини та креатиніну	Гіпонатріємія, зниження лужного резерву, гіпокаліємія, зниження рН крові	Глюкозурія та ацетонурія	↓
	↓	↓	↓	Інсулінотерапія (дробний режим інсулінами короткої дії)	Регідратація	Корекція електролітного обміну	Корекція кислотно-лужного стану	Симптоматична терапія	Інсулінотерапія (дробний режим інсулінами короткої дії)	↓
<b>Гіпоглікемічна кома</b>	↓	↓	↓	Підвищення вмісту інсуліну в організмі внаслідок надлишкового його введення, стимуляції секреції чи підвищення його впливу в органах-мішенях	Недостатнє надходження глюкози в організм	Недостатнє надходження глюкози в організм	Неадекватна реакція систем, що підтримують сталість гомеостазу глюкози в організмі	Гіпоглікемічна кома	↓	
	↓	↓	↓	Зниження утилізації глюкози клітинами головного мозку	Гостра гіпокемія головного мозку, в подальшому дегенерація та загибель нейронів	Першою страждає кора головного мозку	Пізнніше уражаються фізіогенетично старіші відділи головного мозку	↓		
<b>Патогенетичні ланки</b>	↓	↓	↓	Механізми захисту при гіпоглікемії	Зниження глікемії	Активіція нейронів гіпоталамуса	Викид глюкагону з активізуючою процесів глікогенолізу	↓		
	↓	↓	↓	Адренергічні симптоми	Стурбованість та почуття страху	Емоційне збудження, ейфорія, дратівливість	Підвищені ЧСС, Розширення зіниць	Тремор рук		
<b>Клінічні прояви</b>	↓	↓	↓	Парасимпатичні симптоми	Почуття голоду	Підсилене слиновиділення	Нудота	Сластичні болі в животі	↓	
	↓	↓	↓	Неврологічні прояви	Порушення інтелектуальної та поведінкової функції	Сонливість, апатія	Неадекватність мови, порушення пам'яті	Парестезія губ, язика, судоми		

<b>Принципи лікування</b>	<p>→ Приймання солодких напоїв, їжі</p>	<p>В/в струминно 40-80мл 40% розчину глюкози</p>	<p>Введення контраінсулярних гормонів</p>	<p>Симптоматична терапія</p>
<b>Лікування</b>	<p><b>Мета лікування</b> – ліквідація симптомів та підвищення якості життя (призначення цукрознижуючої терапії для зменшення частоти розвитку гіперглікемії, дієтоterapia, обучення пацієнтів), боротьба з факторами ризику та профілактика розвитку ускладнень (контроль глікемії, діагностика та лікування артеріальної гіпертензії, гіперліпидемії, вирощення питань щодо призначення антиагрегантів, відмова від паління, регулярне спостереження за пацієнтом на предмет розвитку ускладнень), лікування пізніх ускладнень діабету.</p>			
<b>Методи лікування</b>	<p>Дієта та збалансований дієтичний режим. ↓</p>	<p>Цукрознижувальні препарати та/або інсулінотерапія</p>	<p>Фізичні навантаження (спорт, ігри). →</p>	<p>Навчання самоконтролю і проведення його у домашніх умовах. →</p>
	<p>При ЦД 2 типу: виключення усіх видів цукру та скорочення загальної калорійності їжі (при зменшенні калорійності можливо підвищити відсоток вуглеводів до 50%); у людей похилого віку можливо обмежуватись тільки виключенням цукру. При ЦД 1 типу: щоденне вживання вуглеводів має бути постійним; використання методу DAFNE.</p>	<p><b>Пероральні цукрознижувальні засоби:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- похідні сульфонілсечовини (стимуляція секреції інсуліна);</li> <li>- аналоги мелітидину або прандіальні регулятори глікемії (стимуляція секреції інсуліна);</li> <li>- бігуаніди (метформін) (зменшення глікоконезу печінкою та підвищення утилізації глюкози в тканинах);</li> <li>- тіазолідіоні (підвищують чутливість до інсуліну);</li> <li>- інгібітори альфа-глюкозидази (зменшення всмоктування складних вуглеводів їжі)</li> </ul> <p>Засоби, які знижують масу тіла</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Орлістат (інгібує панкреатичну ліпазу та зменшують всмоктування жирів їжі)</li> <li>- Сибутрамін (пригнічує зворотній захват моно амінів, зменшуючи апетит</li> </ul> <p>Антигіпертензивні та гіполіпемічні засоби</p>	<p><b>Пероральні цукрознижувальні засоби та добові дози</b></p> <p><u>Похідні</u></p> <p>сульфонілсечовини</p> <p>Глібенкламід 2,5-15мг</p> <p>Гліклазид 40-320мг</p> <p>Гліметіпрід 1-4мг</p> <p>Гліпізід 2,5-20мг</p> <p>Гліквідон 15-180мг</p> <p><u>Аналоги мелітидину</u></p> <p>Натглілід 180-540мг</p> <p>Репаглілід 1,5-16мг</p> <p><u>Бігуаніди</u></p> <p>Метформін 1000-2000мг</p> <p>Тіазолідіоні</p> <p>Піоглітазон 15-30мг</p> <p>Розіглітазон 4-8мг</p> <p><u>Інгібітори альфа-глюкозидази</u></p> <p>Акарбоза 50-600мг</p>	<p>Навчання самоконтролю і проведення його у домашніх умовах. →</p> <p><b>Препарати інсуліну</b></p> <p><u>Аналоги інсуліну надкороткої дії</u></p> <p>Інсулін Аспарт (Ново Ррапід)</p> <p>Інсулін Лізпро (Хумалог)</p> <p>Інсулін Глюлізін (Епайдра)</p> <p><u>Нейтральні розчинні інсуліни</u></p> <p>Актрапід НМ</p> <p>Хумулін S</p> <p>Фармасулін Н</p> <p>Інсуман Рапід</p> <p>Хумолар Р</p> <p><u>Інсуліни середньої тривалості дії</u></p> <p>Протафан НМ</p> <p>Хумулін І</p> <p>Інсуман Базал</p> <p>Фармасулін ННР</p> <p>Хумолар Б</p> <p><u>Аналоги інсуліну тривалої дії</u></p> <p>Інсулін гларгін (Лантус)</p> <p>Інсулін детемір (Левемір)</p> <p><b>Схеми інсулінотерапії</b></p> <p>- Сн – Об – Вч – П/сн</p> <p>1. Р Р Р Б</p> <p>2. Р Б Р Р Б</p> <p>3. Р Б Р Б</p> <p>4. Р Б Р Б</p> <p>5. Р Б</p> <p>6. Б</p> <p><b>Прим. Р-інсулін короткої дії (рапід)</b></p> <p><b>Б-інсулін подовженої дії (базал)</b></p>

Ускладнення інсулінотерапії	Погіршення зору на початку інсулінотерапії (самостійно покращується через 1-2 тижні)	Набряки на нижніх кінцівках (самостійно проходять через 2-3 тижні)	Жирові затвердіння в місцях введення інсуліну	Ліпоатрофія в місцях введення інсуліну	Алергічна кропивниця	Абсцеси в місцях введення інсуліну	Синдром Сомоджі (хронічне передозування інсуліну)
-----------------------------	--	--	---	--	----------------------	------------------------------------	---

## **Роль стоматолога в профілактиці та діагностиці цукрового діабету**

Під час роботи в ротовій порожнині лікар-стоматолог визначає стан зубів та ясен, які при певних змінах можуть свідчити про наявність патології, пов'язаної з порушенням обміну речовин, насамперед, цукрового діабету. Лікар-стоматолог повинен направляти на обстеження хворих з типовими для ЦД змінами в ротовій порожнині з метою виявлення гіперглікемії. Якщо хворі мають клінічні прояви парадонтозу, вони входять до групи підвищеного ризику виникнення цукрового діабету, тому вони потребують дотримання суворої дієти та моніторингу глікемії. Вразі розвитку клінічних та лабораторних проявів захворювання таких осіб потрібно направляти до лікаря-ендокринолога для призначення необхідної терапії.

### **V. Матеріали для самопідготовки**

#### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Визначте тип цукрового діабету.

Визначте епідеміологію цукрового діабету.

Визначте етіологію, патогенез цукрового діабету типу 1.

Наведіть класифікацію порушення глікемії.

Наведіть клінічні особливості цукрового діабету типу 1.

Визначте діагностичне значення рівня глікемії натще, тесту толерантності до глюкози, глікозильованого гемоглобіну, С-пептиду.

Визначте критерії тяжкості цукрового діабету типу 1.

**Задача 1.** У хлопчика, 12 років, на тлі гострого респіраторного захворювання значно посилилася спрага. Він скаржиться на вживання великої кількості води, часті випорожнення сечі; у видихуваному повітрі з'явився неприємний запах. Визначте причину погіршення стану хлопчика:

**A. цукровий діабет типу 1;**

B. пиття відварів квіток липи заради одужання;

C. вплив інфекційних факторів на гіпоталамічну ділянку;

D. побічна дія медикаментів;

E. підсолоджування питної води медом.

**Задача 2.** Дівчинка після профілактичного щеплення від кору через добу скаржиться на кволість, постійне бажання полежати, невгамовну спрагу, часті випорожнення сечі. Під час визначення глюкози сечі смужками "Глюкотест" показник становить понад 2 %. Визначте причину такого стану дівчинки:

**A. цукровий діабет типу 1;**

B. реакція на щеплення;

C. порушення календаря щеплень;

D. ідіосинкразія до вакцини;

E. типовий перебіг післявакцинальної реакції.

**Задача 3.** У приймальне відділення лікарні поступила жінка, 40 років, із діагнозом гострого живота. З анамнезу відомо, що 3 тижні тому почала відчувати невгамовну спрагу, пити багато рідини, випорожнювати значну кількість сечі, схудла,

скаржитися на відсутність менструації (яка до цього часу була регулярною). Під час обстеження: лейкоцити у крові становлять  $15,6 \times 10^9$ , глікемія- 13,2 ммоль\л, глюкозурія - 37 г\л, позитивна реакція на ацетон у сечі. Визначте причину подібного стану пацієнтки:

- A. **цукровий діабет типу 1;**
- B. незапланована вагітність;
- C. цукровий діабет вагітних;
- D. цукровий діабет типу 2;
- E. гострий апендицит.

**Задача 4.** Визначте дозу інсуліну, яку рекомендують призначати пацієнту у стаціонарі при вперше діагностованому цукровому діабеті:

- A. **0,5 ОД на 1 кг маси тіла на добу;**
- B. 0,6 ОД на 1 кг маси тіла на добу;
- C. 0,7 ОД на 1 кг маси тіла на добу;
- D. 0,8 ОД на 1 кг маси тіла на добу;
- E. 1,0 ОД на 1 кг маси тіла на добу.

**Задача 5.** Визначте інсулінопрепарат, який має найкоротший термін дії:

- A. **Хумалонг**
- B. Хумодар Р
- C. Хумодар Б
- D. Хумодар К15
- E. Хумодар К25

**Задача 6.** Через 3 дні від початку інсулінотерапії в пацієнта спостерігають затвердіння в місцях ін'єкцій, свербіж сідниць і повік. Визначте причину появи вказаних скарг:

- A. **алергія до інсулінопрепарату сповільненого типу;**
- B. швидке ведення інсуліну під час ін'єкції;
- C. ведення інсуліну в одні і ті самі місця;
- D. введення інсулінопрепарату, взятого з холодильника;
- E. неякісний інсулінопрепарат.

**Задача 7.** Хлопчику із вперше діагностованим цукровим діабетом після досягнення компенсації призначили вживання намагніченої води, інсуліну із топінамбура та чаю зі стевії. Невдовзі в нього почалися гіпоглікемії, що продовжувалися навіть зі зменшенням дози інсуліну до 0,1 ОД на 1 кг маси тіла на добу. Визначте причину виникнення подібного феномену:

- A. **спонтанна ремісія цукрового діабету;**
- B. дія намагніченої води;
- C. вживання інсуліну;
- D. інсулінотропний вплив чаю зі стевії;
- E. комплексний вплив нетрадиційних методів лікування.

**Задача 8.** Хворий, 46 років, страждає на цукровий діабет 6 років. Скаржиться на нетривалий і неглибокий сон, імпотенцію, ожиріння, неефективність інсулінотерапії. Лікується інсуліном середньої тривалості дії, 10-12 ОД вранці та 52-56 ОД під час вечері. У режимі харчування максимум їжі припадає на вечірні години. Через високу вранішню глікемію доза інсуліну-ввечері поступово зростає. Визначте імовірну причину поганого стану пацієнта:

- A. розвиток феномену Сомоджі;
- B. неефективний вплив інсулінопрепарату;
- C. гіподинамія;
- D. прогресуюче ожиріння;
- E. природні вікові зміни, властиві хворим на цукровий діабет.

**Задача 9.** Жінка, 24 років, хвора на цукровий діабет з 6-річного віку. Звернулася до лікаря за порадою щодо лікування цукрового діабету у зв'язку з плановою вагітністю. Осліпла на одне око через проліферативну ретинопатію, рівень білка в сечі - 3,2 г/л, сечовини в плазмі крові - 11,0 ммоль/л. Чоловік пацієнтки хворіє на цукровий діабет з 18-річного віку. Оберіть пораду, яку ви дасте пацієнтці:

- A. не вагітніти;
- B. досягти стійкої компенсації цукрового діабету й через 2 міс після цього вирішувати питання про вагітність;
- C. досягти стійкої компенсації цукрового діабету в обох членів подружжя;
- D. провести ретельний генеалогічний аналіз подружжя;
- E. вагітність стане можливістю після зникнення альбумінурії.

**Задача 10.** У хворої на цукровий діабет та дифузний токсичний зоб після досягнення медикаментозного еутиреозу компенсації цукрового діабету не досягнуто. Визначте подальші дії у зв'язку з необхідністю хірургічного лікування зоба:

- A. досягти компенсації цукрового діабету до хірургічного втручання;
- B. негайно прооперувати, що дасть можливість для компенсації ЦД внаслідок усунення контрінсулінової дії тироксину;
- C. поступово збільшувати дозу мерказолілу, що сприятиме компенсації цукрового діабету;
- D. досягнення компенсації цукрового діабету не є суттєвим, головне досягти еутиреозу;
- E. за наявності показань до хірургічного лікування токсичного зоба показники глікемії не є суттєвими.

## **VI. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Ускладнення цукрового діабету".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 6. ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ГІПЕРТИРЕОЗ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

### **I. Актуальність теми**

Своєчасність встановлення діагнозу гіпертиреозу (тиреотоксикозу), дозволяє зменшити прояви багатьох важких ускладнень цієї хвороби, таких як міокардіопатія, гіпертензія, тиреотоксична енцефалопатія, швидке прогресування офтальмопатії, остеопорозу. Все вищезазначене ставить вивчення даної теми вкрай актуальним і має не тільки клінічне, але і соціальне значення.

**II. Мета навчання** – уміти діагностувати гіпертиреоз (тиреотоксикоз) та надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- діагностувати гіпертиреоз (тиреотоксикоз);
- оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубощелепної системи на виникнення і прогресування гіпертиреозу (тиреотоксикозу);
- визначитися в ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці гіпертиреозу (тиреотоксикозу);
- призначати надавати невідкладну допомогу хворому на тиреотоксичний криз під час проведення стоматологічних процедур.

#### **Знати:**

- основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики гіпертиреозу (тиреотоксикозу);
- питання етіології, патогенезу, клінічної та лабораторної діагностики гіпертиреозу (тиреотоксикозу);
- принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії гіпертиреозу (тиреотоксикозу);
- роль лікаря-стоматолога в профілактиці гіпертиреозу (тиреотоксикозу);
- питання санітарно-просвітницької роботи.

#### **Оволодіти:**

- методами діагностики клінічних проявів гіпертиреозу;
- формулювати клінічний діагноз;
- надавати невідкладну лікарську допомогу при тиреотоксичному кризі, що загрожує життю та здоров'ю хворих.

### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих на гіпертиреоз (тиреотоксикоз) та докладним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування.

## V. Зміст теми

**Визначення.** Синдром тиреотоксикозу - поняття, яке включає стани, що проявляються клінічною картиною, обумовленою підвищенням вмістом тиреоїдних гормонів (вільного тироксину та трийодтироніну) в крові.

До цієї групи відносять дифузний токсичний зоб (ДТЗ), багатовузловий токсичний зоб, токсичну аденому та інші стани.

**Етіологія.** Найбільш частою причиною гіпертиреозу є дифузний токсичний зоб (Базедова хвороба). На частку базедовій хвороби припадає майже 80% всіх випадків гіпертиреозу. Найчастіше дана хвороба зустрічається у жінок. Базедова хвороба належить до групи аутоімунних захворювань (на тлі базедової хвороби імунна система організму виробляє певний вид антитіл, які стимулюють роботу щитовидної залози). Як правило, у хворого з дифузним токсичним зобом присутні й інші аутоімунні захворювання (аутоімунний гепатит, аутоімунний гломерулонефрит, гастрит і т.д.). Приймання занадто великої кількості гормонів щитовидної залози у вигляді ліків. Тиреоїдит, при якому відбувається запалення щитовидної залози. Як правило, причиною тиреоїдиту є вірусні інфекції. Узловий зоб або аденома щитовидної залози, які супроводжуються збільшенням активності певної ділянки тканин щитовидної залози («гарячі вузли»).

**Патогенез.** ДТЗ розглядають як органоспецифічне аутоімунне захворювання, яке розвивається в осіб із спадковою схильністю. ДТЗ належить до станів, які супроводжуються імунологічною недостатністю (аутоімунний тиреоїдит, міастенія, ревматичні захворювання, неспецифічний виразковий коліт та ін.). При ДТЗ відзначається полігенний тип спадкування. Захворювання пов'язане з первинним дефіцитом (дефектом) Т-лімфоцитів-супресорів, що не перешкоджають, за наявності певних факторів, утворенню тиреоїдстимулюючих імуноглобулінів, які конкурують з тиреотропним гормоном (ТТГ) за місця зв'язування на мембранах тиреоцитів. Вони активують утворення циклічного аденозинмонофосфату, який стимулює секрецію Т4 і Т3. Гіперфункція щитоподібної залози зумовлена впливом на тиреоцити імуноглобулінів класу g-антитіл до рецептора цитоплазматичних мембран тиреоцитів, що володіють здатністю стимулювати синтез тиреоїдних гормонів і збільшувати розміри щитоподібної залози. Однак, у патогенезі ДТЗ все ще залишається багато нез'ясованих моментів взаємодії різних компонентів імунної системи з антигенами щитоподібної залози, що призводить до розвитку неоднозначної картини ДТЗ (різний ступінь збільшення залози, поєднання з офтальмопатією). Успішному вирішенню цих питань сприятиме недавно отримана модель ДТЗ на тваринах [Kita M. et al., 1999]. При введенні мишам фібробластів, які експресують гени II класу системи гістосумісності і рецептори до ТТГ, у них утворюються антитіла з такими ж властивостями, як це спостерігається при ДТЗ у людини.

Надлишок тиреоїдних гормонів у крові призводить до порушення стану різноманітних органів і систем і розвитку клінічних проявів синдрому



тиреотоксикозу:

**Клінічна картина.** Хворі зазвичай скаржаться на запальність, дратівливість, легку збудливість, підвищену метушливість, квапливість, неуважність, зниження пам'яті. Як правило, порушується сон, що стає неспокійним, з безліччю сновидінь. Працездатність знижується у зв'язку з появою м'язової слабкості, швидкої стомлюваності, тремтіння рук і всього тіла. Серцебиття різко посилюється при фізичному навантаженні. Задишка, пітливість, субфебрильна температура, підвищення апетиту, проноси, спрага, значне схуднення, екзофтальм є симптомами тиреотоксикозу.

У переважної більшості хворих вже при зовнішньому огляді визначається збільшення щитовидної залози. Щитовидна залоза м'яка або помірно щільна, рухома, не спаяна з оточуючими тканинами. При пальпації щитовидної залози вдається виявити пульсацію її судин. У хворих спостерігається виражений, в тій чи іншій мірі екзофтальм, що надає хворим переляканий вигляд: появи екзофтальму змушує хворих вперше звернутися до лікаря. Екзофтальм може варіювати від ледве помітної витрішкуватості до майже повного випинання очного яблука. Екзофтальм при тиреотоксикозі буває симетричним, двостороннім. Нерідко за екзофтальм слідує явище лагофтальма (незмикання повік).

Очні щілини при тиреотоксикозі розширені (симптом Дальримпля), спостерігається рідкісне мигання (симптом Штельвага) і блиск очей. Відзначається порушення конвергенції з однієї або обох сторін (симптом Мебіуса). Позитивний симптом Грефе, обумовлений розладом координації м'язів очного яблука і верхньої повіки.

При тиреотоксикозі розвиваються зміни в серцево-судинній системі як результат дії надлишку тиреоїдного гормону на центральну нервову систему і безпосередньо на серце. При цьому відзначаються порушення ритму серця у вигляді екстрасистол, тріпотіння і фібриляції передсердь, тахікардії. Тахікардія не зникає у спокої, але збільшується під впливом фізичного навантаження. Тахікардія супроводжується порушеннями ритму, що проявляються у вигляді екстрасистолії, переміжної фібриляції передсердь. Зміни артеріального тиску в бік підвищення систолічного (150-170 мм рт. ст.), А іноді зниження мінімального тиску (40-20-0 мм рт. ст.) Підвищують пульсовий і венозний тиск.

Зміни шлунково-кишкового тракту зводяться головним чином до підвищення моторної його функції; відзначаються проноси, блювота, а іноді, і напади болю в животі. Шкіра хворих волога. Відзначається меланодермія шкірних покривів. Нерідко виникає тремтіння кистей, повік, язика та нижніх кінцівок. При тиреотоксикозі спостерігаються розлади терморегуляції.

Небезпечним ускладненням гіпертиреозу (тиреотоксикозу) є **тиреотоксический криз**, який виникає через вивільнення в кров великої кількості гормонів щитовидної залози. Причинами тиреотоксичного кризу можуть бути: відсутність лікування гіпертиреозу, важкі психічні травми, інфекції і будь-які хірургічні втручання. Прояви

тиреотоксичного кризу є достатньо серйозними і загрожують життю хворого. На тлі тиреотоксичного кризу з'являється блювота і пронос, підвищується температура тіла до 40 градусів, різко знижується артеріальний тиск. Потім настає втрата свідомості, хворий впадає в кому. При виникненні подібних симптомів у хворого з зобом або гіпертиреозом слід негайно викликати швидку. Лікування тиреотоксичного кризу проводиться в реанімації. Іншими ускладненнями гіпертиреозу можуть бути: інфаркт міокарда, інсульт, інфекції очей, гостра ниркова недостатність.

**Діагностика.** основними діагностичними критеріями гіпертиреозу є:

Об'єктивне обстеження - ознаки порушення функції нервової, серцево-судинної, травної системи, збільшення щитовидної залози, офтальмологічні ознаки, загальна слабкість, підвищена стомлюваність, серцебиття, пітливість, втрата маси тіла при збереженому апетиті, випинання очних яблук, підвищена роздратованість, плаксивість. Тремор усього тіла, окремих частин - повік, голови (симптом телеграфного стовпа), пальців витягнутих рук, його стабільність, зникнення при відверненні уваги (симптом Марі). Характерні проноси. При неврологічному дослідженні виявляється укорочення часу Ахіллового рефлексу. При УЗД визначають збільшення щитоподібної залози. ЕКГ - тахікардія, аритмії, ознаки підвищеної збудливості міокарду. Гормональні дослідження - рівень вільного Т4, Т3 підвищені, ТТГ понижений; рівні АТ-ТПО, АТ-ТГ частіше бувають підвищені.

#### **Очні симптоми у пацієнтів з тиреотоксикозом**

Симптом Грефе	Відставання верхнього століття від райдужки при погляді вниз з появою білої смужки склери
Симптом Кохера	Те ж при погляді вгору
Симптом Крауса	Блиск очей
Симптом Штельвага	Рідкісне (6-8 раз на хвилину) мигання очей
Симптом Дальримпля	Широкі очні щілини
Симптом Еллинека	Гіперпігментація навколо очей
Симптом Розенбаха	Дрібне мигання закритих повік

**Міжнародна класифікація ендокринної офтальмопатії  
NOSPECS (Вернер, 1969-1977)**

Клас	Стадія	Клінічні прояви
0	(N)	Відсутність патологічних змін з боку очей
1	(O)	Ретракція верхньої повіки a - трохи виражені b - помірно виражені c - різко виражені
2	(S)	Зміна м'яких тканин орбіти (набряк, ін'єкція кон'юнктиви) a - трохи виражені b - помірно виражені c - різко виражені
3	(P)	Екзофтальм (випинання очних яблук) a - трохи виражений (3-4 мм більше норми) b - помірно виражені (5-7 мм більше норми) c - різко виражені (8 мм)
4	(E)	Враження м'язів орбіти a - диплопія без обмеження рухів очних яблук b - обмеження руху очних яблук c - фіксоване очне яблуко (одне або обидва)
5	(C)	Враження рогівки a - сухість b - виразки c - помутніння, некроз, перфорація
6	(S)	Враження зорового нерва a - трохи виражено (гострота зору 1,0-0,3) b - помірно виражено (гострота зору 0,3-0,1) c - різко виражено (менше 0,1)

**Ступені важкості дифузного токсичного зобу (А.С.Ефимов, 2004)**

*Легка форма* - характерні неврологічні симптоми, помірна тахікардія - до 100 за 1 хв. без ознак недостатності кровообігу, втрата маси тіла до 10%, незначне зниження працездатності. Рівень загального Т4 в сироватці крові коливається в межах 155-170 нмоль/л, загального Т3 - 3,4-5 нмоль/л; основний обмін складає 90-30%.

*Середньої важкості* - значні емоційні і вегетативні розлади, тахікардія до 120 за 1 хв., з не різко вираженою недостатністю кровообігу I – II-A стадії, підвищеного пульсового тиску, втрата до 20% маси тіла, значне зниження працездатності. Лабораторні показники: рівень загального Т4 у межах 170-200 нмоль/л, Т3 - 5-6 нмоль/л; основний обмін - 40%.

*Важка форма* - проявляється вираженими, іноді незворотними змінами функції внутрішніх органів, тахікардією більше 120 за 1 хв., нерідко фібриляцією передсердь

з недостатність кровообігу II-III стадії, значним збільшенням пульсового тиску. Можливе зниження маси тіла до 30% і більше, повністю втрачається працездатність. Рівень загального Т4 складає більше 200 нмоль/л; Т3 - більше 6 нмоль/л; основний обмін - більше 60%.

*Лікування гіпертиреозу* проводиться лікарем ендокринологом та переслідує кілька цілей:

1) Нормалізація рівня гормонів щитовидної залози (шляхом медикаментозного лікування).

2) Хірургічне видалення причини гіпертиреозу (зоб, аденома або пухлина щитовидної залози).

3) Симптоматичне лікування гіпертиреозу. Спрямовано на поліпшення роботи органів і систем організму людини з тиреотоксикозом.

*Медикаментозне лікування гіпертиреозу (тиреотоксикозу)* – використання антитиреоїдних препаратів. Найчастіше вони використовуються при невеликому ступені збільшення щитовидної залози (до 40 мл). У разі великих розмірів щитовидної залози і наявності симптомів компресії сусідніх органів медикаментозне лікування гіпертиреозу використовується в якості підготовчого етапу до хірургічного втручання. Для лікування тиреотоксикозу останнім часом медики широко використовують антитиреоїдні препарати з групи тіонамідів (тіамазол, мерказоліл, пропілтіоурацил). Механізм дії даної групи препаратів полягає в пригніченні утворення гормонів щитоподібної залози (пригнічення тиреоїдної пероксидази).

### ***Основні принципи прийому антитиреоїдних препаратів***

Як правило, лікування тиреотоксикозу починають з високих доз ліків (30-50 мг 2 рази на день). Високі дози тіонамідів приймають до досягнення стану еутиреозу (нормальної функції щитовидної залози). Нормалізація функції щитовидної залози оцінюється за рівнем гормонів щитовидної залози в крові. Під час прийому високих доз антитиреоїдних препаратів еутиреоїдний стан (нормалізація рівня гормонів щитовидної залози в крові) настає через 4-6 тижні.

При досягненні еутиреозу лікування здійснюється підтримуючими дозами ліків (тіамазол до 10 мг на день). Лікування підтримуючими дозами здійснюється впродовж року. У 30% пацієнтів розвивається ремісія захворювання.

Останнім часом для досягнення більш стійкої ремісії антитиреоїдні препарати призначають в комбінації з левотироксином (20-50 мкг на добу). При лікуванні антитиреоїдними препаратами у хворих можуть розвинути побічні ефекти. До основних побічних ефектів лікування антиреоїдними препаратами відносяться:

- Алергічні реакції (кропив'янка, дерматит, набряк Квінке).
- Тромбоцитопенія, агранулоцитоз (зниження рівня тромбоцитів і лейкоцитів у крові). При лікуванні тиреотоксикозу слід здійснювати контроль загального аналізу крові впродовж перших 10 днів.

У високо розвинутих країнах при лікуванні тиреотоксикозу використовується

карбімазол. Карбімазол є препаратом пролонгованої дії, особливо ефективний при важких формах тиреотоксикозу. Крім впливу на утворення гормонів щитовидної залози, карбімазол пригнічує перетворення тироксину (Т4) у більш активний Т3 (трийодтиронін). Прийом 20 мг карбімазола дозволяє компенсувати стан гіпертиреозу.

#### *Лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом*

У розвинених країнах лікування радіоактивним йодом є невід'ємним компонентом лікування хворих на тиреотоксикоз. Радіоактивний йод швидко надходить в щитовидну залозу і накопичується в ній. Розпадаючись радіоактивний йод викликає руйнування тиреоцитів. Радіоактивний йод приймають всередину у вигляді натрієвої солі  $^{131}\text{I}$  в розчині або капсулах. Ремісія гіпертиреозу при цьому методі лікування сягає 90%. Дефіцит  $^{131}\text{I}$  не дозволяє широко використовувати даний метод лікування гіпертиреозу у всіх країнах світу.

#### *Хірургічне лікування тиреотоксикозу*

Показаннями до хірургічного лікування пацієнтів з тиреотоксикозом є:

- Великі розміри зоба.
- Непереносимість антитиреоїдних препаратів.
- Рецидив тиреотоксикозу після курсу лікування антитиреоїдними препаратами

При тиреотоксикозі проводять субтотальну резекцію щитовидної залози (по Миколаєву) (залишають не більше 3 мл тканини). Перед операцією необхідно компенсувати функцію щитовидної залози. Якщо існує непереносимість до антитиреоїдних препаратів, використовують  $\beta$ -адреноблокатори.

Існуючі на сьогоднішній день принципи лікування тиреотоксикозу дозволяють забезпечити лікування більшості випадків хвороби і прийнятну якість життя пацієнтів з цією хворобою.

#### **Зміни ротової порожнини при гіпертиреозі**

Множинний карієс при тиреотоксикозі описаний багатьма авторами. У 92,2% хворих, по мірі важкості тиреотоксикозу індекс карієсу збільшується та часом доходить до 21,2. За даними автора, специфічна клініка карієсу виявляється його пришиїчною локалізацією на фронтальних зубах; крейдянні плями початкового карієсу швидко трансформуються в наступні стадії, що призводить до руйнування зубів. Відзначено два механізми, що пояснюють гострий перебіг карієсу при гіпертиреозі. Один з них - дисмінералізація зубів, а також зміна активності слинних залоз.

Різні автори знаходили різноманітні зміни слизової оболонки при гіпертиреозі: гіперемія ясен, хронічний катаральний гінгівіт, геморагії, катаральний глосит, катаральний стоматит. За даними М.О. Єфремова (1970), зазначені зміни обумовлені гіповітамінозом С, що часто є супутнім при гіпертиреозі.

С.А. Кутін (1970) виявив тиреотоксикоз у 82% хворих ексудативної формою ексфолювативного хейліту і у 26% хворих при сухій його формі.

Частими симптомами тиреотоксикозу, що проявляються в порожнині рота

внаслідок вегетоневротических розладів, є печіння слизової оболонки, зниження смакової чутливості. По лінії змикання зубів в ділянці щік нерідко можна відзначити помутніння слизової оболонки. Ниткоподібні сосочки язика частіше згладжені. Вогнища десквамації епітелію можуть локалізуватися не тільки на спинці язика, але і на його бічних і нижній поверхнях, а також на щоках і слизовій оболонці губ та ясен, що відповідає клінічній картині географічного стоматиту. Ділянки десквамації овальних, округлих обрисів, розміром від 0,1 до 1 см. Їх оточує білястий ободок. Зміни червоної облямівки губ характеризуються сухістю, наявністю білуватих тріщин, під якими можна знайти почервонілу, з явищами мацерації, поверхню; рідше спостерігається картина ексудативної форми ексфолюативного хейліту.

У диференціальній діагностиці слід враховувати схожість клінічної картини в порожнині рота при тиреотоксикозі (географічний стоматит) з типовою або ексудативно-гіперемічною формою червоного плоского лишая, проявами папульозного сифіліду.

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **А. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

- Гіпертиреоз (тиреотоксикоз).
- Визначення. Етіологія. Патогенез.
- Класифікація. Клініка. Діагностика.
- Принципи лікування.
- Перебіг. Ускладнення. Прогноз. Профілактика.
- Особливості лікарської тактики під час стоматологічних втручань у хворих із гіпертиреозом.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь**

#### **Завдання 1**

Які зміни виникають в організмі людини внаслідок надлишку гормонів щитоподібної залози?

- A. Затримка фізичного та інтелектуального розвитку
- B. Уповільнення психічних процесів
- C. Затримка рідини
- D. Зниження артеріального тиску
- E. Прискорення частоти серцевих скорочень**

#### **Завдання 2**

Наслідком надлишку гормонів щитоподібної залози можуть стати такі зміни в обмінних процесах в організмі:

- A. Підвищення рівня глікемії**
- B. Зниження рівня глікемії
- C. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ
- D. Підвищення рівня тригліцеридів
- E. Зниження рівня лужної фосфатази

### Завдання 3

Які аналізи необхідні для визначення функції щитоподібної залози?

- A. Загальний аналіз крові
- B. Біохімічний аналіз крові
- C. Визначення глюкози крові
- D. Рівень Т3, Т4, ТТГ у плазмі крові**
- E. Визначення печінкових проб.

### Завдання 4

Який гормон є основним ріст стимулюючим фактором для щитоподібної залози?

- A. Трийодтиронін
- B. Тиреотропін**
- C. Тироксин
- D. Інсулін
- E. Адренкортикотропний гормон

**В. Вирішіть декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми**

### Завдання 1

Хвора Д., 38 років, скаржиться на загальну слабкість, схуднення, підвищену пітливість, тремтіння рук. Вважає себе хворою 8 міс. Пульс ритмічний, 98 за хв. АТ 130/70 мм рт.ст. Щитоподібна залоза збільшена до II ст. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені

1. Ваш попередній діагноз?

- A. Автоімунний тиреоїдит
- B. Вузловий токсичний зоб
- C. Фолікулярний рак
- D. Вузловий нетоксичний зоб
- E. Дифузний токсичний зоб.**

2. Обстеження слід почати:

- A. з огляду ротової порожнини
- B. з рентгенографії грудної клітини
- C. з ЕКГ у 12 відведеннях
- D. з визначення рівня ТТГ та Т4.**
- E. з визначення вмісту Тропоніну –I

3. Який метод лікування найбільш доцільний у подібному випадку?

- A. Застосування інгібіторів АПФ
- B. Застосування бета-адреноблокаторів
- C. Застосування антиtireoїдних засобів**

- D. Призначення заспокійливих
- E. Оперативне лікування

## Завдання 2

Хвора 17 років звернулася до лікаря з приводу порушення менструального циклу. Об'єктивно: зріст 167 см, вага 43 кг. Шкіра волога, тепла, ЧСС 120/хв, АТ 135/55 мм рт.ст. Щитоподібна залоза збільшена до III ст. Екзофтальм.

1. Сформулюйте попередній діагноз:
  - A. Вегето-судинна дистонія
  - B. Ендемічний зоб.
  - C. Дифузний токсичний зоб: тиреотоксикоз**
  - D. Автоімунний тиреоїдит.
  - E. Рак щитоподібної залози.
  
2. Які діагностичні методи необхідно застосувати для встановлення діагнозу?
  - A. Визначення вмісту тиреоїдних гормонів у крові
  - B. Визначення вмісту тиреоглобуліну в крові**
  - C. Визначення вмісту естрогену і прогестерону в крові
  - D. Визначення вмісту адреналіну в крові
  - E. Визначення вмісту кортизолу в крові
  
3. Яке лікування необхідно використовувати в даному випадку?
  - A. Застосування L-тироксину
  - B. Застосування еутироксу
  - C. Застосування денних транквелізаторів
  - D. Призначення естрогенів
  - E. Застосування мерказолілу.**

## VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)

Реферат за темою: "Сучасні методи діагностики захворювань щитоподібної залози".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.



## **ТЕМА 7. ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ. ГІПОТИРЕОЗ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

### **I. Актуальність теми**

Розповсюдженість гіпотиреозу (всіх його форм) порівняно висока і в цілому становить 1:3600- 1:4000, у тому числі дисгенезія (вроджена вада розвитку) щитоподібної залози - 1:5300, вторинний гіпотиреоз - 1:20 000, третинний гіпотиреоз - 1:50 000 - 1:200 000. Співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі при різних формах гіпотиреозу дисморфічного генезу і при набутому гіпотиреозі таке: в 2-4 рази частіше вражаються дівчатка, ніж хлопчики; за природженого гіпотиреозу ензиматичного генезу співвідношення статей приблизно однакове.

Все вищезазначене ставить вивчення даної теми вкрай актуальним і має не тільки клінічне, але і соціальне значення.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати гіпотиреоз та надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- діагностувати гіпотиреоз;
- оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубощелепної системи на виникнення і прогресування гіпотиреозу;
- визначитися в ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці гіпотиреозу;
- призначати надавати невідкладну допомогу хворому на гіпотиреодну кому.

#### **Знати:**

- основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики гіпотиреозу;
- питання етіології, патогенезу, клінічної та лабораторної діагностики гіпотиреозу;
- принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії гіпотиреозу;
- роль лікаря-стоматолога в профілактиці гіпотиреозу;
- питання санітарно-просвітницької роботи.

#### **Оволодіти:**

- методами діагностики клінічних проявів гіпотиреозу;
- формулювати клінічний діагноз;
- надавати невідкладну лікарську допомогу при гіпотиреодній комі, що загрожує життю та здоров'ю хворих.

### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться

клінічний розбір хворих на гіпотиреоз з докладним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування.

## **V. Зміст теми**

**Визначення.** Гіпотиреоз – це синдром, розвиток якого обумовлений гіпофункцією щитовидної залози, в результаті зменшення кількості функціонуючої тканини щитовидної залози та характеризується пониженим вмістом тиреоїдних гормонів і підвищенням рівня тиреотропіну в сироватці крові.

Гіпотиреоз - це клінічний симптомокомплекс, обумовлений патологічним зниженням функції щитоподібної залози, що може розвинути внаслідок ураження власне залози (первинний гіпотиреоз) або гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, яка регулює функцію щитоподібної залози (вторинний і третинний гіпотиреоз). Розрізняють гіпотиреоз вроджений та набутий (ювенільний).

Фактором ризику формування вродженого гіпотиреозу є близько-родинні шлюби, хвороби щитоподібної залози у матері, вживання антитиреоїдних препаратів під час вагітності, а також різні інфекції та інтоксикації в цей період.

**Етіологія.** Первинний вроджений гіпотиреоз приблизно у 2/3 хворих обумовлений вадами розвитку (дисгенезією), наприклад, агенезією (повна відсутність тканини щитоподібної залози) у 70-79 % випадків, гіпоплазією щитоподібної залози, повною або окремих її частин (частіше лівої частки), та ектопією щитоподібної залози з локалізацією її переважно в корені язика, рідше - в клітковині шиї та грудної клітки, в гортані, трахеї, серцевій сумці, міокарді. Більшість таких випадків є спорадичними, описані також родинні форми захворювання. Припускається аутосомно-рецесивний тип успадкування.

Приблизно в 1/3 хворих первинний вроджений гіпотиреоз обумовлений генетичною ензимопатією - дефектом ферментних систем (зокрема пероксидази) біосинтезу тиреоїдних гормонів. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний, ген локалізований на 2pt-р12. Описані також інші різноманітні дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів на різних етапах їхнього метаболізму: дефекти з порушенням захоплення в крові неорганічного йоду щитоподібною залозою, окислення неорганічного йоду та перетворення його в органічну форму, перетворення моно- та ди-йодтирозину в трийодтиронін і тироксин. Усі ці дефекти, як правило, призводять до компенсаторної гіперплазії щитоподібної залози. Перелічені ензимні дефекти генетично детерміновані та в більшості випадків успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. Є дані про те, що гетерозиготи в цих випадках мають схильність до утворення зоба, що може бути виявлено при вивченні родоходу хворих із такими формами гіпотиреозу.

Вроджений гіпотиреоз може виникати внаслідок трансплацентарного переходу материнських струмогенів (йодовмісні відхаркувальні медикаменти, антитиреоїдні препарати, антитиреоїдні антитіла матері).

Вторинний гіпотиреоз (припинення чи зменшення вироблення передньою часткою гіпофіза тиреотропного гормону) може розвинути внаслідок пологової травми, інфекції (менінгоенцефаліт), травми головного мозку, пухлини

(краніофарингіома), вади розвитку гіпофіза. Через недостатність продукції ТТГ знижується утворення і виділення в кров гормонів щитоподібної залози - Т3 і Т4.

Третинний гіпотиреоз виникає через зниження виробки гіпоталамусом тиреотропін-релізінг-гормону (тироліберину), який стимулює синтез і секрецію ТТГ в аденоцитах гіпофіза. Гіпотиреодний стан супроводжує багато захворювань - хворобу Дауна, гіпофізарний нанізм, фенілкетонурію, синдроми Прадери-Віллі, Карпентера та ін.

Набутий (ювенільний) гіпотиреоз здебільшого обумовлений аутоімунним ураженням щитоподібної залози (тиреоїдитом), серед інших причин - струмогени, недостатнє надходження йоду до організму, хірургічна або радіологічна (у вітчизняній практиці не використовується) терапія гіпертиреозу (дифузного токсичного зоба).

**Патогенез** гіпотиреозу визначається зниженням функції щитоподібної залози, що призводить до вираженого сповільнення усіх фізіологічних процесів за рахунок зниження активності окисно-відновних ферментів, змін у метаболізмі білків, ліпідів і вуглеводів. Особливо серйозні наслідки таких обмінних порушень розвиваються у дітей перших місяців і років життя, коли ріст і розвиток дитячого організму багато в чому обумовлені нормальним функціонуванням щитоподібної залози. Найтяжчих наслідків вродженого гіпотиреозу зазнає головний мозок: зменшуються його маса і розміри, порушується мієлінізація провідних шляхів. Уповільнюються процеси скостеніння, ріст скелета, формування внутрішніх органів. Все це призводить до необоротного кретинізму: поєднання олігофренії з нанізмом.

### **Етіологічна класифікація гіпотиреозу (Окостів А.М., 2000)**

I. Первинний гіпотиреоз (пов'язаний з ураженням безпосередньо щитовидної залози)

1. Вроджений:

- гіпоплазія або аплазія щитовидної залози;
- спадково обумовлені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів (вроджені дефекти ферментних систем, дефекти біосинтезу тиреоглобуліну).

2. Набутий:

- післяопераційний;
- внаслідок ураження іонізуючою радіацією;
- внаслідок недостатнього надходження йоду в організм;
- внаслідок дії лікарських препаратів (тиреостатичні препарати, кордарон);
- внаслідок перенесеного запального процесу (аутоімунного тиреоїдиту);
- неопластичні процеси щитовидної залози.

II. Вторинний гіпотиреоз (при ураженні гіпофіза та зниженні вироблення тиреотропіну) :

- ішемія аденогіпофіза після кровотечі (травми, пологи);
- запальні процеси гіпофіза;
- пухлини головного мозку, гіпофіза;
- аутоімунний гіпофізит;

- лікарські дії (лікування великими дозами резерпіну, бромокрептину, леводопи).

III. Третинний гіпотиреоз (при ураженні гіпоталамуса та зниженні секреції тиреоліберину) :

- запальні процеси гіпоталамічної зони;
- черепномозкові травми;
- пухлини головного мозку;
- тривале лікування препаратами серотоніну.

IV. Периферичний гіпотиреоз (при інактивації тиреоїдних гормонів в процесі циркуляції або при нечутливості до них периферичних тканин):

- сімейна форма зниження чутливості рецепторів периферичних тканин-мішеней до тиреоїдних гормонів;
- інактивація тиреоїдних гормонів антитілами в процесі циркуляції;
- порушення конверсії тироксину в трийодтиронін в печінці і нирках;
- вибіркова резистентність до тироксину (дефект транспорту тироксину через плазматичну мембрану до цитозолу клітини)

### **Класифікація гіпотиреозу (Максименко С. Д., 2004)**

1. Вроджений (аплазія, гіпоплазія, ектопія щитовидної залози, генетично детерміновані порушення біосинтезу гормонів).

2. Набутий

а. Первинний (в результаті ураження ЩЗ): струмектомія, іонізуючі ураження залози, АІТ, медикаменти (похідні імідазолу, карбонат літію, йодіди, бета-адреноблокатори);

б. Вторинний - зниження секреції ТТГ при крововиливах, пухлинах, деструкції гіпофіза, у разі впливу на нього медикаментів (резерпін, парлодел, апоморфін);

с. Третинний - недостатня секреція тиреоліберину в результаті вірусних уражень гіпоталамічної області, травм голови, пухлин мозку, хімічних інтоксикацій, у тому числі медикаментозних (препарати з серотоніном).

**Клінічна картина гіпотиреозу.** Вираженість симптомів гіпотиреозу залежить від ступеня функціональної недостатності щитоподібної залози та віку, у якому ця недостатність виникає. Клініка гіпотиреозу добре вивчена й описана. Відзначаються як дуже тяжкі прояви хвороби (мікседема), так і стерті, і навіть латентні форми.

Для гіпотиреозу характерні такі клінічні синдроми:

1. Зміни з боку нервової системи: зниження пам'яті, інтелекту, сонливість, байдужість, сповільнення мови і мислення (скандована мова), депресія, психоз, глухота, зниження працездатності.

2. Зміни з боку серцево-судинної системи: болі в ділянці серця, поширення меж за рахунок слизового набряку та гідроперикарду, послаблення звучності тонів серця, брадикардія, на ЕКГ – зниження біоелектричної активності міокарду, ранній атеросклероз, кардіосклероз, серцева недостатність.

3. Зміни з боку шлунково-кишкового тракту: зниження апетиту, потовщення язика, здуття живота, закрепи, зниження потреби в рідині, розвиток жовчокам'яної хвороби.

4. Шкіра та її додатки: шкіра потовщена, суха, тріскається: слизовий (твердий) набряк на обличчі, тулубі, руках і ногах. На щоках – рубеоз. Долоні жовтого кольору через відкладання каротину. Позитивний симптом “брудних рук” і “брудних ліктів”. Потовщення слизової оболонки рота, голосових зв’язок, що обумовлює охриплість голосу. Випадіння волосся, тонус м’язів підвищений, ригідність та потовщення литкових м’язів.

5. Порушення обміну речовин: зниження температури тіла до 35-34,5°C, та основного обміну до -15- -40%, що обумовлює постійну мерзлякуватість. Лабораторні показники: анемія, гіперхолестеринемія, гіпербеталіпопротеїдемія, зниження рівня тиреоїдних гормонів - Т3 і Т4 та підвищення рівня ТТГ. У частини хворих зниження функції кори наднирникових та статевих залоз. У чоловіків нерідко зниження libido, потенції та сперматогенезу. Вроджений гіпотиреоз проявляється затримкою розумового, фізичного і статевого розвитку.

6. Щитоподібна залоза не збільшена або пальпується зоб різного ступеня щільності. При УЗД – гіпоплазія ЩЗ або ознаки аутоімунного тиреоїдиту, вузлуватого зобу.

#### **Ступені важкості гіпотиреозу (А.З, Ефимов, 2004)**

Легка форма - характеризується млявістю, загальмованістю мови, зниженням пам'яті, набряклістю обличчя, брадикардією. АТ нормальний, межі серцевої тупості не зміщені. Основний обмін - 15-20%. Зміст загального Т4 і зв'язаний з білками йод (ЗБЙ) дещо понижені. Працездатність хворих зберігається, але може бути дещо обмеженою.

Середній важкості - характерна більше виражена симптоматика: апатія, депресія, пригніченість, набряклість, брадикардія (до 50 ударів на хвилину), артеріальна гіпотензія, зміщення меж відносної серцевої тупості. Основний обмін до 20-40%, значно понижений рівень загального тироксину і ЗБЙ. Працездатність понижена. Хворим необхідне спеціальне працевлаштування або перехід на інвалідність III групи.

Важка форма - захворювання проявляється інтенсивним проявом усіх симптомів захворювання, наявністю ускладнень. Спостерігається виражена апатія, байдужість, іноді озлоблення і недружність, різке уповільнення рухів, значна брадикардія, зміщення меж серцевої тупості, недостатність кровообігу, артеріальна гіпотензія, збільшення внутрішніх органів. Може розвинути гіпотиреоїдна кома. Основний обмін складає 40-60%, значно понижений зміст загального тироксину. Хворі непрацездатні і вимагають переводу на II і I групу інвалідності.

**Ступені важкості гіпотиреозу**  
(М. В. Власенко, П. Г. Прудіус, И. И. Дімідова, 2004)

Критерії	Легка форма	Середня тяжкість	Важка форма
Скарги	Мало виражені: загальна слабкість, підвищена стомлюваність, зниження розумової і фізичної працездатності, збільшення маси тіла, задишка при ходьбі	Чіткі: набряки обличчя, нижніх кінцівок, мерзлякуватість, сонливість, зниження пам'яті	Демонстративні: загальмованість, значне зниження пам'яті, депресія, психози, постійна сонливість
Ознаки міопатії	Легкі	Чітко виражені	Адинамія
Ознаки нейропатії	Оніміння, парестезії кінцівок	Є	Виражені, порушені усі види чутливості
Сухість шкіри	На ліктях	Суха і щільна	Суха і щільна
Набряки	Пастозність обличчя	Набряки поширені	Поширені набряки, рідина в серозних порожнинах
Пульс (за 1 хв)	До 60	60-50	50-40
ЕКГ-ознаки	Дистрофія міокарду	Понижений вольтаж, зубці Р і Т сплюснені, ознаки коронарної недостатності	Мікседематозне серце, гіпертрофія, ознаки порушення провідності
Загальні ліпіди (г/л)	До 10,5	До 12,6	Більше 12,6
Холестерин, ммоль/л	До 8,4	До 10,4	Більше 10,4
Тригліцериди, міль/л	До 2	До 2,5	Більше 2,5
Анемія	Відсутній	Нормо-, гіпо- чи гіперхромія	Є
T3, T4 крові	Норма або помірно понижені	Понижені	Значно понижені
ТТГ, мкОд/мл	Збільшений до 10	Більше 10	Значно збільшений
Ускладнення	-	-	Серцева недостатність, психоз, кретинізм, полісерозити
Стан після лікування	Усі симптоми зникають на тлі адекватної замісної терапії тиреоїдними гормонами	Лабораторні показники нормалізуються, зберігається сухість шкіри, схильність до запорів, зниження пам'яті, розумовій і фізичній працездатності	Поліпшення стану, але залишаються значно виражені клінічні ознаки

## Діагностичні критерії гіпотиреозу

Фізикальні методи дослідження - брадикардія, зниження наповнення пульсу, розширення меж серця, гіпотонія, незначне підвищення АТ, блідість і сухість шкіри, ламкість волосся і нігтів; зниження сухожильних рефлексів, зниження температури тіла, набряки на ногах, збільшення язика, зниження тембру голосу, закрепи, зниження апетиту, збільшення маси тіла.

ЕКГ - брадикардія, зниження амплітуди зубців Р і R, комплексу QRS.

Лабораторні дослідження - гиперхолестеринемія, гіперліпідемія, зниження швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурія, анемія, зменшення рівня іонізованого і загального кальцію в крові.

Гормональне обстеження - підвищення ТТГ, зниження вільного Т3, Т4 (первинний гіпотиреоз). Може бути порушення менструального циклу у жінок, збільшення секреції пролактину.

УЗД щитоподібної залози - розміри нормальні, зменшення (аплазія і гіпоплазія), збільшення (гіпертрофічна форма аутоімунного тиреоїдиту).

**Лікування.** Дієта з обмеженням продуктів багатих на холестерин і хлористий натрій. Основний метод лікування - замісна терапія: тиреоїдин (висушена щитовидна залоза великої рогатої худоби), трийодтиронін, тироксин, тиреотом, тиреокомб.

Лікування у старших людей починають з невеликої дози у зв'язку з підвищеною чутливістю до тиреоїдних гормонів.

Тиреоїдин призначають по 0,025г 2 р. на день, кожні 5 днів підвищують дозу на 0,025г до одержання еутиреоїдного ефекту. Дія тиреоїдину починається через 2-3 доби від початку лікування, а кінцевий ефект настає через 2-3 тижні. Оптимальну дозу вживають постійно. Переважно добова доза не перевищує 0,3 г.

Трийодтиронін починають з 10 мкг і поступово доводять до 50-100 мкг.

Тироксин починають з 25-50 мкг, поступово збільшуючи до 200-300 мкг на добу. Він діє повільно, дія настає через 2-3 дні, максимум - через 2-3 тижні, післядія - 7-10 днів після відміни.

Тиреотом і тиреокомб - комплексні препарати. Одна таблетка тиреотому містить 10 мкг трийодтироніну і 40 мкг левотироксину. Одна таблетка тиреокомбу містить 10 мкг трийодтироніну, 70 мкг левотироксину і 150 мкг йодиду калію.

Показники ефективності лікування - повернення працездатності хворого, нормалізація пульсу, холестерину, основного обміну, позитивна динаміка ЕКГ. Критеріями контролю замісної терапії є: клінічні - пульс, загальна активність, апетит, дефекація; лабораторні - ТТГ через 3-4 тижні лікування, а далі - один раз на квартал; рівень Т4 у крові має становити 100-150 нмоль/л.

Крім того, призначають вітамінотерапію (А,В,С). При анемії - препарати заліза, вітамін В1, соляну кислоту. Показані фізіопроцедури - вуглекислі та нарзанні ванни.

## **Лікування гіпотиреодної коми**

При гіпотиреодній комі лікування починають з внутрішньовенного введення гідрокортизону 50-100 мг, на добу. Це диктується тим, що у хворих з вторинним гіпотиреозом або з синдромом Шмідта (аутоімунне ураження щитовидної залози і наднирників) введення тиреоїдних гормонів може викликати гостру наднирникову недостатність. Після введення кортикостероїдів починають вводити тиреоїдні гормони. Перевагу віддають L-тироксину, оскільки він діє м'якше, перетворюється поступово на периферії в Т3. Добова доза тироксину 400-500 мкг вводиться доведено рівномірно протягом доби. Можна вводити таблетовані препарати через шлунковий зонд, якщо хворий не може ковтати. В наступні дні дозу зменшують до 200 мкг на добу.

**Профілактику** розвитку тиреоїдної недостатності здійснюють у кількох напрямках. Запобігання набутим формам - це своєчасна діагностика й адекватне лікування запальних і незапальних захворювань щитоподібної залози, а також забезпечення достатнього надходження йоду в організм (особливо в ендемічних регіонах за йодною недостатністю).

## **Зміни ротової порожнини при гіпотиреозі**

Поширеність не каріозних уражень зубів серед дітей 4-15 років з ендемічним зобом в 2 рази вище, ніж серед здорових (Э.Т. Супиева, 1996). Відзначається гіоплазія емалі, зміна кольору зубів: жовто-сірий, зеленуватий, сірий. У дорослих з не каріозних уражень частіше зустрічаються патологічні зтираємість зубів, ерозії твердих тканин, некроз, тріщини емалі. Прорізування зубів в дитячому віці уповільнено - молочні зуби прорізаються на 1-2 і навіть 3 роки пізніше. Зміна зубів запізнюється в основному на 3-4 роки. Спостерігається порушення послідовності прорізування зубів, запізнювання резорбції коренів молочних зубів. Характерне порушення форми коронок зубів: зуби дрібні, атипової форми, різці бувають із зубцями на різальному краю, ікла і моляри можуть мати форму різців, коронки зубів укорочені, іноді зуби як би "здвоєні" (зрошені зачатки). Гіпотиреоз майже завжди характеризується скупченістю зубів, положенням поза дугою, поворотом навколо осі. Внаслідок затримки розсмоктування коренів молочних зубів і ретенції постійних, часто описують "подвійні" зубні ряди, діастеми, спостерігаються як надкомплектна, так і недостатня кількість зубів, гіподонтія, аж до адентії, зустрічається частіше, і дуже рідко відзначається нормальне число зубів. Усе перераховане закономірно сприяє виникненню аномалій форми зубних рядів і прикусу, що знаходить віддзеркалення в порушенні конфігурації особи (диспропорційний розвиток) і функцій щелепно-лицьової області. Частота зубощелепних аномалій у дітей в віці від 4-15 років за даними Э.Т. Супиевой (1996) при гіпотиреозі складає 61,1% (без патології ЩЖ - 39,1%).

Гіпотиреоз характеризується вищими значеннями поширеності і інтенсивності карієсу зубів, в порівнянні із здоровими. Поширеність карієсу постійних зубів у дітей на тлі гіпотиреозу в 1,4 рази вище, ніж у здорових дітей; молочних зубів - в 1,6 рази. Перебіг карієсу має характерні ознаки: "множинний" карієс, велика частота ускладненого карієсу, постійні зуби руйнуються дуже швидко, але тривало зберігаються у вигляді коренів; гострий перебіг процесу, особливо в гострій стадії основного захворювання; часте ураження пришиїчної області зубів з циркулярним



поширенням. На рентгенограмі: облітерація порожнини зуба, каналів, більше в області верхівки. При гіпотиреозі суб'єктивні відчуття пацієнтів слабо виражені, але якщо страждає і функція щитоподібних залоз (гіпаратиреоз), розвиваються одонталгії, що пов'язані з характерними для дисфункції щитоподібних залоз гіпокальцемією і розвитком спастичного синдрому. Як наслідок - біль в зубах, зведення щелеп, оніміння язика.

З боку слизової оболонки порожнини рота при гіпотиреозі визначається анемічність, набряклість слизової оболонки, обкладеність язика, порушення смаку. Слизова оболонка ясен часто бліда, блискуча, гіперплазована, але не запалена. У дітей з гіпотиреозом реєструється вища частота захворювань періодонта (61,1%), чим у здорових (Э.Т. Супиева, 1996). При цьому частіше зустрічається хронічний катаральний гінгівіт (у 43,6% дітей), дещо рідше - гіпертрофічний (у 12,4% випадків). У дорослих в періодонті частіше переважають дистрофічні процеси - атрофія міжзубних сосочків, зіяння шийок зубів, при цьому відсутня їх рухливість. Рідше розвиваються запально-дистрофічні зміни, що характеризуються наявністю зубо-ясеневих кишень з серозним і геморагічним вмістом, запаленням сосочків, рухливістю зубів.

В умовах гіпофункції щитоподібної залози відмічено зниження резистентності зубної емалі до карієсу - мікротвердості емалі і дентину зубів. Характерна гіпосалівація, зниження рівня лізоциму змішаної слини. Мінералізуюча функція слини, як правило, низька, що проявляється в зниженні мінералізуючого потенціалу слини, концентрації мінеральних компонентів в слині, зубному камені і зубному нальоті.

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **А. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Гіпотиреоз.

Визначення. Етіологія. Патогенез.

Класифікація. Клініка. Діагностика.

Принципи лікування.

Перебіг. Ускладнення. Прогноз. Профілактика.

Особливості лікарської тактики під час стоматологічних втручань у хворих із гіпотиреозом.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь:**

#### **Завдання 1**

Які аналізи необхідні для визначення функції щитоподібної залози?

- A. Загальний аналіз крові
- B. Біохімічний аналіз крові
- C. Визначення глюкози крові
- D. Рівень Т3, Т4, ТТГ у плазмі крові**
- E. Визначення печінкових проб

## Завдання 2

Які зміни в організмі людини викликає нестача гормонів щитоподібної залози?

- A. Затримку фізичного та інтелектуального розвитку
- B. Передчасне статеве дозрівання
- C. Прискорення психічних процесів
- D. Схуднення
- E. Прискорення частоти серцевих скорочень

## Завдання 3

Наслідком дефіциту гормонів щитоподібної залози можуть стати такі зміни в обмінних процесах в організмі:

- A. Підвищення рівня тригліцеридів
- B. Зниження рівня глікемії
- C. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ
- D. Зниження рівня тригліцеридів
- E. Зниження рівня лужної фосфатази

## Завдання 4

За допомогою якого методу можна визначити об'єм щитоподібної залози?

- A. Рентгенівського дослідження
- B. Ультразвукового дослідження
- C. Пальпаторного дослідження
- D. Рефлексометрії
- E. Реовазографії

**В. Вирішіть декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми**

### Завдання 1

Хворий Д., 40 років. Через 2 місяці після оперативного лікування з приводу дифузного токсичного зобу скаржитися на мерзлякуватість, сонливість, апатію, зниження апетиту, закрепи. Об'єктивно: шкіра на дотик суха, холодна, бліда, обличчя дещо одутле, щільний набряк губ. Щитоподібна залоза не пальпується, тони серця приглушені. Р<sub>с</sub>–53 уд/хв, АТ–100/65 мм.рт.ст. Що зумовило такий стан хворого?

1. Ваш попередній діагноз?
  - A. гіпопаратиреоз
  - B. серцева недостатність
  - C рецидив токсичного зобу
  - D. нефротичний синдром
  - E. гіпотиреоз
2. Обстеження слід почати:
  - A. з огляду ротової порожнини
  - B. з рентгенографії грудної клітини
  - C. з ЕКГ у 12 відведеннях
  - D. з визначення рівня ТТГ та Т4.

Е. з ультразвукового дослідження щитоподібної залози

3. Який метод лікування найбільш доцільний у подібному випадку?

- А. Застосування інгібіторів АПФ
- В. Застосування тиреоїдних гормонів**
- С. Застосування антитиреоїдних засобів
- Д. Призначення заспокійливих
- Е. Оперативне лікування

## Завдання 2

Хвора 45 років, після перенесеного підгострого тиреоїдиту де Кервена, звернулася зі скаргами на прогресуючу загальну та м'язову слабкість, стомлюваність, мерзлякуватість, сонливість, збільшення маси тіла на тлі набряку обличчя та кінцівок, закрепи, сухість шкіри, випадання волосся. При огляді: хвора млява, адинамічна, шкіра має блідувато-жовтуватий відтінок, холодна. Обличчя набрякле, повіки припухлі, губи потовщені. Температура тіла 35,3°C. PS - 44 за хвилину. Ан. крові заг.: Нв 100 г/л, Ер- $3,5 \times 10^{12}$ /л, Л - $3,5 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 25 мм/год. Вміст у крові тиреотропіна підвищений до 114 мкОд/мл, а Т3 та Т4 – значно знижений.

1. Сформулюйте попередній діагноз:

- А. Субклінічний гіпотиреоз
- В. Первинний гіпотиреоз
- С. Центральний гіпотиреоз**
- Д. Аутоімунний тиреоїдит
- Е. Токсична аденома щитоподібної залози

2. Вкажіть ступень важкості захворювання?

- А. Легкий
- В. Середньої важкості
- С. Важкий**
- Д. Даних для визначення важкості недостатньо
- Е. Всі відповіді не вірні

3. Яке лікування необхідно використовувати в даному випадку?

- А. Застосування L-тироксину**
- В. Застосування цитостатиків
- С. Застосування денних транквелізаторів
- Д. Призначення естрогенів
- Е. Застосування мерказолілу.

## VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)

Реферат за темою: "Диференційний діагноз захворювань щитоподібної залози".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 8. ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

**I. Актуальність теми.** Гіпопаратиреоз є досить частим проявом аутоімунних полігландулярних ендокринопатій (АПЕ) 1 типу (89% серед усіх проявів АПЕ-1). Найчастіше у клінічній практиці зустрічається післяопераційний гіпопаратиреоз (розвивається у 0,5-4% хворих, які були оперовані з приводу захворювань ЩЗ). Гіперпаратиреоз (ГПТ) вважають однією з найвагоміших причин порушення кальційфосфорного балансу та розвитку остеопорозу у людей різного віку. Справжня частота ГПТ, як і однієї з найпоширеніших його форм – первинного гіперпаратиреозу, на сьогодні не уточнена. За даними різних авторів, поширеність ГПТ становить 1:1000. Донині своєчасне виявлення цієї недуги є одним з актуальних завдань сучасної ендокринології. Розвиток первинного ГПТ призводить до ранньої інвалідазації та можливої передчасної смерті осіб працездатного віку.

Захворювання прищитоподібних залоз (гіперпаратиреоз та гіпопаратиреоз) характеризуються порушенням їх функції або структури. Вони трапляються нечасто, однак, враховуючи складність ранньої діагностики, наслідки помилкової діагностики та лікування, потребують пильності з боку лікаря, необхідної теоретичної та практичної підготовки.

Все вищезазначене ставить вивчення даної теми вкрай актуальним і має не тільки клінічне, але і соціальне значення.

**II. Мета навчання** – уміти діагностувати гіпопаратиреоз і гіперпаратиреоз та надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- діагностувати гіпопаратиреоз і гіперпаратиреоз;
- оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубо-щелепної системи на виникнення та прогресування гіпопаратиреозу й гіперпаратиреозу;
- визначити роль та місце лікаря-стоматолога в профілактиці гіпопаратиреозу та гіперпаратиреозу;
- надавати невідкладну допомогу хворому на гіпопаратиреоз і гіперпаратиреоз під час проведення стоматологічних процедур.

#### **Знати:**

- основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики гіпопаратиреозу та гіперпаратиреозу;
- питання етіології, патогенезу, клінічної та лабораторної діагностики гіпопаратиреозу та гіперпаратиреозу;
- принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії гіпопаратиреозу та гіперпаратиреозу;
- роль лікаря-стоматолога в профілактиці гіпопаратиреозу та

- гіперпаратиреозу;
- питання санітарно-просвітницької роботи.

#### **Оволодіти:**

- методами діагностики клінічних проявів гіпопаратиреозу та гіперпаратиреозу;
- формулювати клінічний діагноз;
- надавати невідкладну лікарську допомогу при станах, що загрожують життю та здоров'ю хворих.

#### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих на гіпопаратиреоз і гіперпаратиреоз з докладним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування.

#### **V. Зміст теми**

### **ГІПОПАРАТИРЕОЗ**

**Визначення.** Захворювання з недостатньою продукцією паратгормона.

**Етіологія:** 1) випадкове ушкодження або видалення прищитоподібних залоз при операціях на щитоподібній залозі;

2) ушкодження прищитоподібних залоз при лікуванні радіоактивним йодом хвороб щитоподібної залози;

3) аутоімунні ушкодження прищитоподібних залоз;

4) вроджені дефекти прищитоподібних залоз;

5) нечутливість клітин-мішеней до дії паратгормону (ПТГ) - псевдогіпопаратиреоз.

**Патогенез:** недостатня секреція паратгормона, що спричиняє розвиток порушень кальцієво-фосфорного гомеостазу (гіпокальціємія, гіперфосфатемія). Гіпокальціємія і гіперфосфатемія призводять до універсального порушення проникності клітинних мембран і до підвищення нервово-м'язової збудливості і судомної готовності, вегетативної лабільності, а також до відкладення солей кальцію у внутрішніх органах і стінках великих судин.

В основі розвитку гіпопаратиреозу лежить абсолютна або відносна недостатність ПТГ. Абсолютна недостатність ПТГ спостерігається при видаленні або ураженні ПЩЗ під час операцій на ЩЗ, унаслідок аутоімунного ураження, вродженій їх атрофії. Відносна недостатність ПТГ зумовлена продукцією біологічно неактивного ПУГ, або резистентністю тканин до його дії (спостерігається при дефекті транспорту кальцію, порушенні синтезу або підвищеній екскреції цАМФ, зниженні синтезу вітаміну D<sub>3</sub>, гіпомагніємії, хронічній нирковій недостатності). Зниження рівня ПТГ викликає порушення обміну кальцію (зниження рівня кальцію у сироватці крові та підвищення рівня фосфору). Гіпокальціємія може виникати внаслідок зниження всмоктування кальцію у кишечнику і гальмуванні його мобілізації з кісток.

Гіпокальціємія призводить до підвищеної нервової та м'язової збудливості, що лежить в основі типового синдрому цього захворювання – тонічних судом. Провокувати розвиток клінічної картини захворювання можуть стресові чинники (травми, операції, інфекційні захворювання, вагітність та ін.), гіповітамінози.

### Класифікація гіпаратиреозу

1. Вроджений гіпаратиреоз.
2. Ідіопатичний (аутоімунний) гіпаратиреоз:
  - Ізольований;
  - У рамках синдрому аутоімунної поліендокринопатії I типу (кандидамікоз шкіри, гіпаратиреоз, гіпокортицизм).
3. Післяопераційний гіпаратиреоз;
4. Вторинний гіпаратиреоз внаслідок наступних причин:
  - Опромінення;
  - Лікування захворювань щитовидної залози радіоактивним йодом;
  - Інфекційні ураження прищитоподібних залоз;
  - Амілоїдоз;
  - Системні захворювання сполучної тканини;
  - Порушення іннервації, кровопостачання, після крововиливів в паренхіму прищитоподібних залоз.

Основним проявом гіпаратиреозу є гіпокальціємія. За перебігом розрізняють: а) гострий і б) хронічний гіпаратиреоз.

Гострий гіпаратиреоз проявляється розвитком паратиреопривної тетанії, яка проявляється різким підвищенням нервово-м'язової збудливості і супроводжується:

- а) множинними фібрилярними скороченнями м'язів усього тіла,
- б) появою приступів клонічних судом, які переходять у тонічні,
- в) поширенням судомних скорочень на внутрішні органи і розвитком пілороспазму і ларінгоспазму. Під час одного із таких нападів може настати смерть.

Хронічний гіпаратиреоз проявляється клінічною картиною паратиреопривної кахексії, яка характеризується: а) схудненням, б) анорексією, в) підвищеною нервово-м'язовою збудливістю, г) диспепсією і різноманітними трофічними порушеннями.

**Клінічна картина.** Основним клінічним проявом гіпаратиреозу є тонічні судоми, зумовлені підвищеною збудливістю нервово-м'язового апарату. Судоми виникають симетрично у згинальних групах м'язів. Частіше спостерігаються судоми нижніх кінцівок. Унаслідок переважання тону м'язів, що згинають кінцівку, спостерігається специфічне положення верхньої кінцівки – приведена до тулуба, зігнута у ліктьовому суглобі, пальці кисті зведені, зігнуті – так звана «рука акушера». При судамах лицьових м'язів виникає зведення щелеп – тризм, губи витягнуті («риб'ячий рот»). У важких випадках спостерігаються судоми грудної клітки – зведення міжреберних м'язів і м'язів діафрагми, що спричиняє порушення (параліч) дихання. Частота та тривалість приступів судом залежать від важкості захворювання.

При легкій формі вони можуть виникати 1-2 рази на тиждень, тривати декілька хвилин, як правило, у процес включаються невеликі групи м'язів (обличчя або кінцівок), можуть проходити спонтанно.

Важка форма характеризується частими тривалими і поширеними тетанічними судомою, які виникають під впливом найменших подразників або спонтанно.

Латентна форма гіпопаратиреозу виявляється за допомогою спеціальних прийомів (симптоми Хвостека, Труссо, гіпервентиляції).

При важкому гіпопаратиреозі можуть виникати порушення діяльності багатьох органів та систем, передусім з боку нервово-психічної сфери: головний біль, пригнічений настрій, гіпертензійно-гідроцефальний синдром, вогнищеві пошкодження або набряк мозку, інколи виникають епілептиформні напади. До частих симптомів гіпопаратиреозу відносять вегето-судинні порушення, парестезії. Можуть виникати зміни з боку органа зору – катаракти, набряк диска зорового нерва, кератит, кон'юнктивіт, блефарит, косоокість. У разі довготривалого перебігу гіпопаратиреозу з'являються зміни шкіри, ламкість волосся і нігтів, можливе облісіння, посивіння, крихкість зубів. Часто при тяжкій формі захворювання спостерігається спазм коронарних артерій, клінічними проявами якого бувають приступи стенокардії. Відмічаються зміни з боку органів травлення – пілороспазм, блювота, підвищення секреторної функції шлунка, посилення моторики кишок.

**Діагностика.** Діагноз гіпопаратиреозу встановлюють на підставі характерних тонічних судом симетричних груп м'язів, що виникають внаслідок певних причин або спорадично. Труднощі при діагностиці можуть спостерігатися при атиповому перебігу захворювання, наявності кардіотетанії, пілороспазму, катаракти. Для діагностики гіпопаратиреозу між приступами і виявлення латентної форми тетанії використовують спеціальні діагностичні способи (симптоми Хвостека, Шлезінгера, Труссо).

Симптом Хвостека – скорочення м'язів обличчя при простукуванні пальцем або неврологічним молоточком по ділянці виходу лицьового нерва (1 ступінь – скорочення м'язів кута рота; 2 ступінь – скорочення м'язів кута рота, крил носа; 3 ступінь – скорочення м'язів усієї половини обличчя).

Симптом Шлезінгера – судомне скорочення м'язів стегна, супінація ступні після пасивного згинання кінцівок у кульшовому суглобі при випрямленому колінному суглобі.

Симптом Труссо – судомне зведення кисті у вигляді «руки акушера», що виникає через 1-3 хв після накладання джгута або манжети сфігмоманометра на ділянку плеча (судомою виникають унаслідок механічного стискання плечового нерва).

Лабораторна діагностика захворювання базується на визначенні рівня кальцію, фосфору крові – виявляється гіпокальціємія, гіперфосфатемія. При дослідженні екскреції кальцію із сечею виявляється гіпокальційурія. Рівень ПТГ знижений. На ЕКГ визначають подовження інтервалу Q-T як ознаку гіпокальціємії, можлива наявність аритмій. При рентгенологічному обстеженні може виявлятися кальцинація м'яких тканин, нервових гангліїв, головного мозку (вогнища кальцинації у базальних ядрах).

**Диференційна діагностика.** Диференційна діагностика гіпопаратиреозу передбачає відмежування судом, які виникають внаслідок зниження рівня ПТГ та кальцію у крові від м'язових проявів, що можуть виникати при істерії, епілепсії, метаболічному алкалозі (розвивається, зокрема, при довготривалій блювоті), дихальному алкалозі при гіповентиляції, при вживанні великої кількості лугів. Важливим є ретельно складений анамнез захворювання, аналіз основних клінічних проявів. Визначення рівнів ПТГ гормону та кальцію (виразне зниження цих показників) є обов'язковими критеріями діагнозу гіпопаратиреозу.

**Лікування** полягає в купіруванні нападів тетанії та постійної замісної терапії. У період між нападами для профілактики тетанії застосовують препарати кальцію і вітаміну D.

Лікування гіпокальціємічного кризу: 20 мл 10% розчину глюконату кальцію, розведеного в 100-200 мл фізіологічного розчину або 5% розчину глюкози внутрішньовенно, протягом 10 хвилин. При повторенні (збереженні) симптоматики введення глюконату кальцію повторюється.

Підтримуюча терапія включає призначення елементарного кальцію (у вигляді кальцію карбонату). У більшості пацієнтів монотерапія препаратами кальцію не дозволяє компенсувати гіпопаратиреоз (підтримувати нормальний рівень кальцію в крові). У зв'язку з цим призначаються препарати вітаміну D.

Лікування зазвичай проводять в два етапи: інтенсивна терапія приступу тетанії та наступна постійна замісна терапія препаратами кальцію (A12A) у комплексі з вітаміном D<sub>3</sub> (A11C). Під час гострого приступу судом вводять внутрішньовенно від 10 до 20-30 мл 10% розчину кальцію хлориду, обов'язковим є повільне введення препарату (для запобігання інтоксикації, нудоти, блювоти, колапсу, фібриляції шлуночків серця). Ефект настає швидко. Важливим є призначення седативних та спазмолітичних препаратів (фенобарбітал, натрій бромід, папаверин гідрохлорид, дротаверин). Замісну терапію ПТГ не проводять, оскільки до нього швидко утворюються антитіла. Для постійної замісної терапії використовують препарати кальцію і вітаміну D<sub>3</sub> під контролем рівня кальцію крові.

#### ***Умови, в яких треба надавати медичну допомогу***

Поліклінічні відділення, в яких під наглядом ендокринолога проводять діагностику та лікування гіпопаратиреозу, здійснюють довготривалий нагляд за хворими. Якщо спостерігається значне погіршення стану пацієнтів, зниження рівня кальцію крові, хворих направляють до ендокринологічних відділень, спеціалізованих центрів, диспансерів, де проводять відповідний обсяг лікувальних заходів.

#### ***Перелік і обсяг медичних послуг обов'язкового асортименту***

Огляд ендокринолога, визначення рівнів кальцію, фосфору, ПТГ крові, екскреції кальцію із сечею, ЕКГ, огляд окуліста, невропатолога.

Перелік і обсяг медичних послуг додаткового асортименту УЗД ЩЗ, остеоденситометрія.

#### ***Характеристика алгоритмів і особливості виконання медичних послуг***

Виявлення у пацієнта скарг, підозрілих на наявність гіпопаратиреозу, клінічних ознак гіпопаратиреозу, підтвердження наявності гіпокальціємії та зниження рівня



ПТГ крові при лабораторному обстеженні, змін ЕКГ, типових для гіпопаратиреозу.

### ***Можливі результати надання медичної допомоги***

Своєчасна діагностика гіпопаратиреозу й адекватні профілактичні та лікувальні заходи в амбулаторних умовах, денному стаціонарі, спеціалізованих ендокринологічних відділеннях, центрах, диспансерах приводять до зменшення проявів гіпокальціємії, поліпшення стану хворого.

### ***Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування***

У результаті лікування досягається зменшення проявів гіпокальціємії, підвищення відносно вихідного рівня кальцію крові або повна його нормалізація, поліпшення стану хворих. Працездатність хворих на гіпопаратиреоз обмежена та знижена.

### ***Рекомендації щодо подальшого, у разі потреби, надання медичної допомоги хворому***

При повній нормалізації показників кальцієвого балансу у подальшому хворі потребують ретельного диспансерного нагляду, проведення дослідження показників кальцієвого балансу, ендокринологічного обстеження 1 раз на 1-3 місяці.

### ***Вимоги до дієтичних призначень та обмежень***

Хворим треба надавати рекомендації з роз'ясненням дієти, збалансованої за вмістом білків, жирів і вуглеводів, мікроелементів та вітамінів, важливим є включення до раціону харчування продуктів, багатих на кальцій (молочні продукти, твердий сир, шоколад, горіхи тощо).

### ***Вимоги до режиму праці, відпочинку, лікування, реабілітації***

Хворі на гіпопаратиреоз мають дотримуватися режиму праці (виключається робота у нічні години, у гарячих цехах), роботу слід чергувати з відпочинком. Пацієнти потребують 8-годинного нічного сну. Профілактичні заходи та лікування мають бути неперервними, контрольованими й адекватними за тривалістю.

### ***Зміни ротової порожнини при гіпопаратиреозі***

Відмічається навколоротова парестезія, спазм м'язів обличчя, біль в зубах, зведення щелеп, оніміння язика. В ротовій порожнині можливо утворення гострого або хронічного кандидозу, характерна затримка або зупинка прорізування зубів, гіпоплазія, гіподонтія, аномалії коренів зубів. В ротовій порожнині відмічається зниження концентрації кальцію. В експериментах на тваринах відмічали порушення мінералізації дентину, а також порушення мінералізації емалі, зі зміною її морфології та секреторної активності амелобластів зубів.

## **ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ**

**Визначення.** Первинний гіперпаратиреоз - захворювання, розвиток якого пов'язаний із надлишковою секрецією паратгормона пухлинними зміненими або гіперплазованими парашитовидними залозами, підвищеним кальцієм в сироватці крові, симптомокомплексом кісткових, ниркових змін і порушень функції шлунково-кишкового тракту.

### **Етіологія:**

1) **аденома прищитоподібних залоз** (первинний гіперпаратиреоз, хвороба Реклінгхаузена);

2) **гіперфункція прищитоподібних залоз**, обумовлена зменшенням чутливості їх ендокринних клітин до іонів кальцію (порушення регуляції за принципом негативного зворотного зв'язку). Тому відбувається вторинна гіперплазія і гіперфункція цих залоз при:

- а) первинному порушенні функції нирок,
- б) недостатності кальцію в їжі,
- в) його втратах під час вагітності і лактації,
- г) втратах при проносах,
- д) авітамінозі D.

**Патогенез:** Розвиток аденоми ПЩЗ пов'язаний із двома типами мутацій (1 тип – мутації у мітотичному контролі, 2 тип – мутації механізму кінцевого контролю секреції ПТГ кальцієм). Вважають, що мутації стосуються одного з генів, які кодують білки, що беруть участь у транспорті кальцію в клітини ПЩЗ (А.М. Parfit et al., 1991). Такі змінені клітини дають нові клони клітин, які швидко збільшуються за кількістю та призводять до розвитку аденоми. Довготривале зниження рівня кальцію або кальцитріолу може призводити до швидкої активної проліферації клітин ПЩЗ, що сприяє формуванню їх гіперплазії. Секреція ПТГ у таких пухлинах значно збільшена. Надмірна секреція ПТГ призводить до збільшення рівня кальцію в крові, що реалізується декількома механізмами. У кістковій тканині надмірна секреція ПТГ стимулює збільшення кількості та активності остеобластів, унаслідок чого підвищується рівень резорбтивних процесів у скелеті, зменшується вміст кальцію у кістковій тканині, активізується вихід кальцію в кров. Такі процеси спричиняють зміни структури кістки (виникнення специфічної гіперпаратиреоїдної остеодистрофії та остеопорозу), зменшення її міцності. ПТГ збільшує реабсорбцію кальцію у каналцях нирок та екскрецію фосфатів, що на першому етапі зумовлює гіпофосфатемію і гіпокальциурію, яка при довготривалому значному збільшенні рівня кальцію у крові, незважаючи на його підвищену реабсорбцію, може призводити до гіперкальциурії. У кишечнику підвищений рівень ПТГ у крові призводить до збільшення всмоктування кальцію у дванадцятипалій кишці та верхніх відділах тонкої кишки. Таким чином, довготривале і значне збільшення рівня кальцію в крові спричиняє основні клінічні прояви захворювання з боку органів мішеней (кісткова тканина, нирки, ШКТ).

Гіперпаратиреоз проявляється 2 групами пов'язаних між собою змін:

Порушення структури кісткової тканини, яка виявляється генералізованою фіброзною остеодистрофією, обумовленою підвищенням активності остеокластів і пригніченням функції остеобластів. Має наступні клінічні прояви:

- а) болями у кістах і суглобах,
- б) різкою деформацією скелету,
- в) розм'якшенням кісток, обумовленим демінералізацією кісткової тканини (остеомаліцією), яка супроводжується виходом іонів кальцію із кісток у плазму крові і виникненням гіперкальціємії.

Зміни пов'язана із гіперкальціємією і виявляється:

- а) утворенням кальцієвих каменів у нирках;
- б) порушенням збудливості нервової системи і м'язів (м'язова слабкість, депресія, порушення пам'яті);
- в) артеріальною гіпертензією;
- г) підсиленням шлункової секреції;
- д) кальцифікацією м'яких тканин (нирок, судин, легень).

### **У процесі кальцифікації м'яких тканин виділяють 2 фази**

1) Ініціація утворення кристалів оксиапатиту. У її основі лежать два фізико-хімічних механізми: осадження і епітаксія. Осадження відбувається при локальному збільшенні концентрації кальцію і фосфату вище визначеного критичного значення. Епітаксія - механізм утворення оксиапатиту на органічній матриці, кристалічна структура якої подібна до такої оксиапатиту. Функцію органічної матриці в тканинах можуть виконувати колаген і еластин.

2) Ріст кристалів оксиапатиту. Цей процес перебуває під контролем фізико-хімічних закономірностей. На його інтенсивність впливає Рн середовища. У кислому середовищі ріст кристалів сповільнюється, а у лужному прискорюється.

### **Класифікація гіперпаратиреоза**

**(И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, 2000 г.)**

#### **1. Первинний гіперпаратиреоз**

- солітарна аденома (80%), множинні аденоми (5%);
- гіперплазія прищитоподібних залоз (15%);
- карцинома прищитоподібних залоз (менше 5%);
- первинний гіперпаратиреоз у рамках аутоімунного поліглендулярного синдрому 1-го та 2-го типів.

#### **2. Вторинний гіперпаратиреоз**

- нирковий вторинний гіперпаратиреоз;
- вторинний гіперпаратиреоз на тлі нормальної функції нирок: синдром мальабсорбції з порушенням всмоктування кальцію; патологія печінки: цироз, холестаз.
- дефіцит вітаміну Д (недостатня сонячна експозиція).

#### **3. Третинний гіперпаратиреоз.**

**Клінічна картина.** Клінічні прояви ПГПТ доволі різноманітні, найтипівішими є такі варіанти перебігу клінічної картини захворювання:

– з переважним ураженням нирок – сечокам'яна хвороба (характерні коралоподібний нефролітіаз, дифузна кальцинація каналців нирок);

– кісткова форма (субперіостальна резорбція кісткової тканини, дифузна демінералізація кісткової тканини, фіброзно-кистозний остеїт) з виразними болями у кістках, змінами ходи та наявними переломами;

– з виразними атрофічними процесами у великих групах м'язів, значною м'язовою слабкістю;

- змінами з боку ЦНС (загальмованість, слабкість, зниження пам'яті, зниження концентрації уваги, депресії або психози);
- порушення функції ШКТ (анорексія, спрага, нудота, блювота, закрепи, болі у животі, панкреатит, пептична виразка шлунку);
- клінічними проявами з боку серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, кальцинація міокарда або клапанів серця).

**Діагностика.** Виявлення в анамнезі нефрокальцинозу, переломів кісток, скарг хворого, які можуть свідчити про наявність первинного гіперпаратиреозу (втомлюваність, депресія, спрага, нудота, блювота, атрофія м'язів, втрата маси тіла, поліурія, відходження конкрементів із сечею, закрепи, болі у кістках, низькоенергетичні переломи кісток та ін.), є підставою для проведення низки клініко-діагностичних тестів.

Базовими дослідженнями для діагностики ПГПТ слід вважати повторне визначення рівнів кальцію та фосфору в крові, екскреції кальцію та фосфору із сечею. Підвищення концентрації кальцію (у нормі 2,0-2,55 ммоль/л) та зниження рівня фосфору (у нормі 0,69-1,25 ммоль/л) при збільшеній їх екскреції нирками свідчать про наявність ПГПТ. Обов'язковим є визначення рівня ПТГ крові. Значне збільшення його концентрації у крові (у нормі – 14-62 пг/ммоль) може свідчити про наявність ПГПТ. Важливим є проведення візуалізації змінених ПЩЗ.

УЗД дає змогу виявляти пухлини ПЩЗ, найчастіше розташованих у типовому місці та значно збільшених. При атипovому їх розташуванні слід проводити КТ або МРТ за груднинного простору, сканування з технецієм-МІБІ.

З метою уточнення характеру проявів з боку органів-мішеней проводять загальноклінічне обстеження. У загальному аналізі крові при довготривалому перебігу ПГПТ можлива наявність анемії. У загальному аналізі сечі виявляють лужну реакцію сечі, зниження питомої маси сечі, кристалоурію (переважно кристали фосфатів). Аналіз сечі за методом Зимницького виявляє гіпоізостенурію, доволі часто – ніктурію.

Обов'язковим є проведення УЗД нирок, внутрішньовенної урографії, що дозволяє виявити нефролітіаз та нефрокальциноз. Слід визначати рівні сечовини та креатиніну в крові, що дає змогу охарактеризувати функцію нирок.

Рентгенографія аксіального та периферичного скелета дасть можливість виявити системний остеопороз, наявність субперіостальної резорбції, кист у трубчастих кістках, типових змін у хребті – деформації хребців (подібно до «риб'ячих»).

У діагностиці остеопорозу і моніторингу структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ПГПТ важливим методом є ультразвукова остеоденситометрія (проводиться 1 раз на 6 міс). Визначення екскреції гідроксипроліну із сечею за добу дає змогу уточнити характер змін процесів кісткового моніторингу. При ЕКГ визначається укорочення інтервалу QT.

**Диференційна діагностика.** Поліморфізм клінічної картини захворювання, залучення до патологічного процесу різних систем та органів ускладнюють диференціальну діагностику захворювання. Особливі труднощі має встановлення

відмінностей цього патологічного процесу від метаболічних захворювань кісток. Найчастіше виникає потреба проводити диференціальну діагностику з наступними станами.

- Фібозна дисплазія – виникає в дитинстві, проявляється ураженням окремих кісток (на рентгенограмах вогнища кісткових уражень спостерігаються на тлі незміненого скелета, тоді як при ПГПТ виникають генералізовані порушення структури скелета, на тлі яких можуть утворюватися вогнища субперіостальної резорбції та кисти різних розмірів).

- Хвороба Педжета (деформуючий остеїт) – відрізняється незміненими рівнями кальцію та фосфору в крові; вміст лужної фосфатази в крові підвищений, немає вираженого остеопорозу, частіше кісткові зміни спостерігаються у черепі та клубових кістках, немає нефрокальцинозу, функція нирок не порушена.

Недосконалий остеогенез – генетична патологія, яка спостерігається переважно у дітей та підлітків. Характерна наявність блакитного забарвлення склер, патологічна крихкість кісток, гіпермобільність суглобів, зниження слуху; біохімічні зрушення спостерігаються епізодично, інколи подібні таким, як при первинному ГПТ.

- Кісткові метастази злоякісних пухлин проявляються найчастіше наявністю переломів і змін у хребцях. Рентгенологічна картина характерна: чітко окреслені вогнища просвітління на тлі незміненої кісткової структури. Рівень кальцію та ПТГ може незначно підвищуватися. Диференційна діагностика базується на типовій клінічній картині, виявленні первинної пухлини.

- Мієломна хвороба (плазмоцитома, хвороба Калера-Русицького) за клінічним перебігом подібна до ПГПТ (зменшення маси кістки, наявність кісткових кист, гіперкальціємія), але чіткими диференціально-діагностичними ознаками є гострий перебіг патологічного процесу, значне збільшення ШОЕ, виявлення у сечі білка Бенс-Джонса, наявність парапротеїнемії, М-градієнта при електрофорезі білків, швидкий розвиток амілоїдозу, відсутність субперіостальної резорбції скелета.

**Лікування:** Хірургічне видалення пухлини. Після операції можуть виникати симптоми транзиторної гіпокальціємії. Призначають препарати кальцію (A12A) та вітаміну D (A11C). Лікування гіперкальціємічного кризу: у стаціонарі вводять до 2-3 л фізіологічного розчину натрію хлориду (0,9%), сечогінні препарати (фуросемід 40 мг) для формування стимульованого діурезу, препарати калію (A12C), кальцитонін (H05). Глюкокортикоїди (гідрокортизон фосфат) внутрішньовенно 80-120 мг або в/м 100-120 мг. При зменшенні рівня фосфору в крові фосфатний буфер вводять повільно. Антибіотики (J01F) – нітроміцин (блокує дію остеобластів, зменшує вихід кальцію в кров) 10-15 мкг на 1 кг маси тіла вводять рідко (найчастіше – 2 рази на тиждень) через його побічну дію – зміни з боку функції печінки, тромбоцитопенію.

Умови, за яких треба надавати медичну допомогу

Ендокринологічні стаціонари, в яких під наглядом ендокринолога проводять діагностику і лікування ПГПТ, профілактика ускладнень.

Перелік і обсяг медичних послуг обов'язкового асортименту

Огляд ендокринолога, визначення рівня кальцію, фосфору в крові та сечі, ПТГ, сечовини, креатиніну в крові, загальні аналізи крові та сечі, аналіз сечі за методом Зимницького, УЗД нирок, ЕКГ, візуалізація пухлин ПЩЗ (УЗД, КТ, МРТ), рентгенографія аксіального та периферичного скелета, кистей рук, трубчастих кісток, ультразвукова остеоденситометрія, визначення екскреції гідроксипроліну із сечею за добу, огляд хірурга.

Перелік і обсяг медичних послуг додаткового асортименту

Огляд невропатолога, ортопеда, моніторингу АТ.

Можливі результати надання медичної допомоги

Радикальне лікування призводить до зворотного розвитку клінічних симптомів первинного ГПТ. Симптоми остеопорозу можуть залишатися тривалий час після операції видалення пухлини ПЩЗ. Цей стан потребує спеціального лікування під наглядом ендокринолога та ортопеда.

Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування

У результаті лікування досягають нормалізації показників кальцієвого балансу, рівня ПТГ крові, поліпшення стану хворих. Працездатність хворих на ППТТ знижена.

Рекомендації щодо подальшого, у разі потреби, надання медичної допомоги хворому.

Після хірургічного лікування хворі потребують ретельного диспансерного нагляду, повного ендокринологічного обстеження 2-3 рази на рік.

Вимоги до дієтичних призначень та обмежень. Хворим надають рекомендації щодо дієти, збалансованої за вмістом білків, жирів і вуглеводів, мікроелементів та вітамінів, важливим є включення до раціону харчування продуктів, що містять достатню кількість кальцію (рекомендується хворим після хірургічного лікування).

Вимоги до режиму праці, відпочинку, лікування, реабілітації

Хворі на ППТТ повинні дотримуватися режиму праці (забороняється робота, пов'язана зі значними фізичними навантаженнями, праця у гарячих цехах), роботу слід чергувати з відпочинком. Пацієнти потребують 8-годинного нічного сну. Профілактичні заходи і лікування мають бути неперервними, контрольованими й адекватними за тривалістю.

### **Зміни ротової порожнини при гіперпаратиреозі**

Збільшення рухливості та зміщення зубів без видимого формування перидонтальних каналів, неправильний прикус, кальцифікація м'яких тканин, періапикальна рентгенпрозорість та резорбція коренів, зменшення кортикальної пластинки та загальна втрата рентген щільності кісток.

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

- Гіпопаратиреоз та гіперпаратиреоз.
- Визначення. Етіологія. Патогенез.
- Класифікація. Клініка. Діагностика.
- Принципи лікування.

- Перебіг. Ускладнення. Прогноз. Профілактика.
- Особливості лікарської тактики під час стоматологічних втручань у хворих із захворюваннями прищитоподібних залоз.

## **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь**

### **Завдання 1**

Визначить, концентрація якої речовини в крові регулює функцію прищитоподібних залоз?

- A. Кальцію**
- В. Фосфору
- С. Калію
- Д. Тиреотропіну
- Е. Кальцитоніну

### **Завдання 2**

Підвищення вмісту кальцію у крові відбувається завдяки таким ефектам:

- А. Активації функції остеобластів
- В. Гальмуванню всмоктування кальцію в кишечнику
- С. Посиленій реабсорбції кальцію нефронами**
- Д. Гальмівному впливу на синтез тиреокальцитоніну
- Е. Підвищенню рівня фосфору у крові

### **Завдання 3**

За допомогою якого методу можна визначити об'єми прищитоподібних залоз?

- А. Рентгенівського дослідження
- В. Ультразвукового дослідження**
- С. Пальпаторного дослідження
- Д. Рефлексометрії
- Е. Реовазографії

### **Завдання 4**

Визначить стан, який може бути причиною судомного синдрому:

- A. Гіпокальціємія**
- В. Гіпофосфатемія
- С. Гіперглікемія
- Д. Гіперхлоремія
- Е. Гіпермагніємія

### **Завдання 5**

Які зміни в організмі людини викликає нестача паратгормону?

- А. Остеопороз
- В. Передчасне статеве дозрівання
- С. Прискорення психічних процесів

- D. Схуднення
- E. Судомний синдром**

### Завдання 6

Які зміни виникають в організмі людини внаслідок надлишку паратгормону?

- A. Затримка фізичного та інтелектуального розвитку
- B. Уповільнення психічних процесів
- C. Затримка рідини
- D. Остеопороз**
- E. Прискорення частоти серцевих скорочень

**В. Вирішіть декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми**

### Завдання 1

Хвора 52 років, звернулася до лікаря зі скаргами на загальну слабкість, безсоння, ослаблення пам'яті, запаморочення, біль у ділянці серця, серцебиття, періодичні блювання, проноси, що змінюються на закрепи, парестезії, посмикування м'язів, які переходять у тонічні судоми м'язів – згиначів рук та ніг. Судоми виникають після стресів, інфекційних захворювань. Лабораторні дані: глікемія – 4,8 ммоль/л, кальцій крові – 2,0 ммоль/л, фосфор крові – 1,1 ммоль/л. На ЕКГ подовження інтервалу QT. На рентгенограмах кісток – підвищена щільність кісток.

1. Встановити клінічний діагноз.

- A. Гіпопаратиреоз**
- B. Псевдогіпопаратиреоз
- C. Інсулінома
- D. Епілепсія
- E. Гіперпаратиреоз

2. Яке дослідження найбільш доцільно провести хворій?

- A. Визначення рівня магнію
- B. Комп'ютерна томографія головного мозку
- C. Визначення рівня ПТГ в крові**
- D. Посів крові на стерильність.
- E. Коронарографія.

3. Яку тактику лікування слід обрати?

- A. Хірургічне видалення прищитоподібних залоз
- B. Лікування препаратами кальцію
- C. Лікування препаратами вітаміну D
- D. Замісна терапія ПТГ
- E. Комбінована терапія препаратами кальцію та вітаміну D.**

### Завдання 2

У хворої 47 років, що страждає на сечокам'яну хворобу впродовж 10 років,



виявлено коралоподібний камінь правої нирки та множинні камінці лівої нирки. Впродовж останнього року тричі ламала кінцівки при незначних навантаженнях. При проведенні денситометрії виявлено системний остеопороз. Лабораторні дані: рівень кальцію у крові – 2,85 ммоль/л, фосфору – 0,3 ммоль/л, креатинін, сечовина в нормі.

1. Встановіть попередній діагноз.

- A. **Первинний гіперпаратиреоз**
- B. Гіпопаратиреоз
- C. Хронічна ниркова недостатність
- D. Псевдогіперпаратиреоз
- E. Первинний гіпопаратиреоз

2. Яке дослідження найбільш доцільно провести хворій.

- A. УЗД нирок
- B. УЗД щитоподібної та прищитоподібних залоз
- C. **Визначення рівня ПТГ**
- D. Визначення рівня тиреокальцитоніну
- E. Аналіз сечі за Нчипуренко.

3. Найбільш радикальним методом лікування буде.

- A. Хірургічне видалення коралоподібного каменю
- B. Хвильова літотрипсія
- C. **Хірургічне видалення пухлини при щитоподібній залози.**
- D. Призначення препаратів кальцію
- E. Призначення препаратів вітаміну D

## **VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: «Диференційна діагностика захворювань прищитоподібних залоз».

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 9. ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРНИКІВ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

### **I. Актуальність теми**

Ураження надниркових залоз призводить до тяжких захворювань, початкові прояви яких у більшості випадків не мають чіткої клінічної картини, при цьому хворих спостерігають лікарі різних спеціальностей, що часто є причиною занадто пізньої діагностики та лікування. У деяких випадках захворювання може розпочинатися з невідкладного стану.

Хвороба Аддісона характеризується хронічним перебігом, потребує довічної замісної терапії, ретельної організації диспансерного нагляду, потребою періодичної корекції лікування. Діагностика захворювань, які супроводжуються гіперфункцією надниркових залоз, може бути вкрай утруднена та потребує диференціювання з чисельною кількістю захворювань. Тому патологію надниркових залоз потрібно вивчати лікарям усіх спеціальностей.

Все вищезазначене ставить вивчення даної теми вкрай актуальним і має не тільки клінічне, але і соціальне значення.

**II. Мета навчання** – уміти діагностувати хвороби наднирників та надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- діагностувати хвороби наднирників;
- оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубо-щелепної системи на виникнення та прогресування хвороб наднирників;
- визначити роль та місце лікаря-стоматолога в профілактиці хвороб наднирників;
- надавати невідкладну допомогу хворому на хвороби наднирників під час проведення стоматологічних процедур.

#### **Знати:**

- основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики хвороб наднирників;
- питання етіології, патогенезу, клінічної та лабораторної діагностики хвороб наднирників;
- принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії хвороб н;
- роль лікаря-стоматолога в профілактиці патології наднирників;
- питання санітарно-просвітницької роботи.

#### **Оволодіти:**

- методами діагностики клінічних проявів хвороб наднирників;
- формулювати клінічний діагноз;
- надавати невідкладну лікарську допомогу при станах, що супроводжують

хвороби наднирників та загрожують життю та здоров'ю хворих.

#### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих на різні категорії хвороби наднирників з докладним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування.

#### **V. Зміст теми**

### **ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ НАДНИРНИКІВ (ХВОРОБА АДДІСОНА)**

**Визначення.** Недостатність або повне припинення функції кори надниркових залоз внаслідок первинної їх поразки патологічним процесом.

Термін «недостатність надниркових залоз» об'єднує хвороби, які спричинені гіпофункцією їх кори. Досить різноманітні клінічні прояви цих патологічних станів зумовлені змінами обміну речовин, що виникають унаслідок значного зниження секреції глюкокортикоїдів (та/або, значно рідше, мінералокортикоїдів) у надниркових залозах.

Хронічна надниркова недостатність (хвороба Аддісона) є наслідком первинного ушкодження більш ніж 90% клітин коркового шару наднирників, при якому виникає значний дефіцит глюкокортикоїдних (та/або мінералокортикоїдних) гормонів у крові хворих.

**Етіологія.** Розвиток хронічної недостатності кори надниркових залоз пов'язаний з такими причинами:

#### **Етіологічна класифікація (Н.Д.Тронько, 2005)**

1. Первинна ідіопатична атрофія кори наднирників (у 50-60% випадків), зумовлена аутоімунним ураженням наднирників внаслідок продукції антитіл класу IgM до кори надниркових залоз. Можлива наявність антитіл до рецепторів кортикотропіну. При цій формі хвороби часто виявляються антигени HLA B8 і DR3; можливим є генетична схильність до утворення антитіл до наднирників.

2. Туберкульозне ураження.

3. Гемохроматоз та склеродермія.

4. Метастази злоякісних пухлин (рак легенів, молочних залоз, інших органів).

5. Адреналектомія (при пухлинах наднирників, хворобі Іценка-Кушинга).

6. Лікування цитостатиками.

7. Довготривала терапія препаратами глюкокортикоїдів.

8. Некроз наднирників при синдромі набутого імунodefіциту (СНІД).

**Патогенез.** Клінічні симптоми хвороби Аддісона виявляють тоді, коли руйнується не менш ніж 90% кори наднирників. Патогенез симптомів захворювання пов'язаний з різким зменшенням продукції глюко- та мінералокортикоїдів. Деструкція та наступна атрофія коркового шару надниркових залоз викликає складні і

різнобічні порушення обмінних процесів, зміни у функціональній активності багатьох систем та органів, серед яких переважають зміни серцево-судинної і нервової систем, розлади з боку органів травлення, порушення водно-сольового обміну, виразний катаболізм білків.

**Клінічна картина.** Захворювання спостерігається частіше у чоловіків 30-40 років.

Частота основних клінічних симптомів хвороби Аддісона за Горном:

- слабкість і втомлюваність – 100%;
- втрата маси тіла – 100%;
- гіперпігментація шкіри – 94%;
- анорексія – 90%;
- нудота – 84%;
- блювота – 81%;
- біль у животі – 32%;
- закрепи – 28%;
- проноси – 21%;
- підвищена потреба вживання солі – 19%;
- біль у м'язах – 16%.

Крім зазначених, спостерігається атрофія м'язів, формується міокардіодистрофія, при довготривалому перебігу захворювання спостерігається атрофія статевих органів, зменшення вторинних статевих ознак.

Первинна недостатність наднирників спричинена ураженням кори наднирників, вторинна – ураженням гіпофіза (зниження секреції кортикотропіну), третинна – ураженням гіпоталамуса з розладами секреції кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ).

### **Ступінь важкості хвороби**

**Легка** (астено-адинамічний симптомокомплекс; наявність зниження маси тіла до 20% від нормальної; гіперпігментація не поширена і невиразна; зниження АТ – систолічного до 90, діастолічного – до 60 мм рт. ст.; ортостатична гіпотензія; рівень кортизолу, 11-ОКС, 17-ОКС – на нижній межі норми. Компенсація захворювання досягається дієтою зі збільшеним споживанням кухонної солі – 15-20 г на добу, вживанням аскорбінової кислоти – 0,3-0,5 г тричі на добу);

**Середньої важкості** (чітко окреслені суб'єктивні ознаки захворювання, зниження маси тіла до 30% від вихідної, наявність поширеної гіперпігментації шкіри, гіпотензія (систолічний АТ – 80, діастолічний – 40 мм рт. ст.); рівні кортизолу, натрію крові, 11-ОКС, 17-ОКС знижені; компенсація досягається призначенням препаратів глюкокортикоїдів);

**Важка** (виразні суб'єктивні та об'єктивні ознаки захворювання, зниження маси тіла більш ніж на 30% від вихідної; стійка виразна артеріальна гіпотензія (до 80/40 мм рт. ст.); наявність гіпоглікемій, різке зниження рівнів кортизолу, натрію крові, 11-ОКС, 17-ОКС сечі, збільшення концентрації калію крові; стан компенсується призначенням препаратів глюко- та мінералокортикоїдів, інфузійної терапії).

## Критерії компенсації

– поліпшення стану хворого (зникнення скарг, поліпшення об'єктивного стану);  
– зникнення пігментації шкіри;

– нормалізація гемодинамічних показників (кортизолу крові, 11-ОКС, 17-ОКС добової сечі).

**Діагностика.** Наявність типових симптомів первинної хронічної надниркової недостатності у хворого є підставою для проведення комплексного обстеження, яке включає визначення вмісту кортизолу і кортикотропіну у плазмі крові, екскреції 11-ОКС, 17-ОКС, 17-КС із сечею за добу. Зниження рівня кортизолу, підвищення рівня кортикотропіну в крові хворих свідчать про наявність ХННЗ (хвороби Аддісона); при цьому знижується екскреція із сечею за добу 11-ОКС, 17-ОКС, 17-КС.

У загальному аналізі крові можуть виявлятися вторинна нормоцитарна анемія, лейкопенія, лімфоцитоз, еозинофілія, збільшення ШОЕ.

Біохімічні дослідження виявляють гіпоглікемію, гіпонатріємію, гіпохлоремію, гіперкаліємію, зменшення виділення калію з сечею, збільшення екскреції кальцію і натрію з сечею. У хворих спостерігається стійка гіпотонія.

На ЕКГ визначаються дифузні дистрофічні зміни, низький вольтаж усіх зубців, розширення комплексу QRS і подовження інтервалу P-Q, інколи розвиваються атріовентрикулярні блокади.

При УЗД наднирників виявляють зменшення їх розмірів (у випадках тяжкого і довготривалого перебігу захворювання виявляється атрофія надниркових залоз), при комп'ютерній томографії визначаються кальцифікати (спостерігаються при туберкульозі наднирників).

**Лікування.** Лікувальна програма хвороби Аддісона повинна включати такі заходи:

1. Лікування туберкульозу (у разі підтвердження туберкульозної етіології захворювання лікування проводять у спеціалізованих протитуберкульозних закладах під наглядом фтизіатра та ендокринолога).

2. Режим запобігання стресам, заборона фізичних навантажень, роботи у нічний час), лікувальне харчування (спрямоване на відновлення маси тіла хворого, має включати достатню кількість білків, вітамінів, макро- та мікроелементів); у раціон харчування хворих включають блюда зі свіжих овочів, фруктів, соки, препарати аскорбінової кислоти 0,25-0,3 г 2-3 рази на добу; важливим є досолювання їжі.

3. Замісна глюко- та мінералокортикоїдна терапія (H02): кортизон – таблетки по 0,025 г і ампули по 10 мл 2,5% розчину (1 мл розчину містить 25 мг кортизону); доза препарату залежить від ступеня тяжкості захворювання і гормональних показників упродовж лікування (у середньому від 1 до 3 таблеток); преднізолон – таблетки по 5 мг і ампули (1 мл – 30 мг препарату), доза також залежить від ступеня тяжкості захворювання і динаміки гормональних показників упродовж лікування; гідрокортизон (застосовують у вигляді суспензії, вміщує у 1 мл 25 мг препарату, вводять в/м і в/в при виразній декомпенсації захворювання або інтенсивній терапії гіпокортицизму; фторгідрокортизон – синтетичний мінералокортикоїд, таблетки по 0,1 мг; призначають внутрішньо по 1/2 -2 таблетки на добу, щоденно або через 1-3

дні; ДОКСА (масляний розчин 0,5%, 1 мл у ампулі або таблетки по 5 мг (призначають сублінгвально). Під час проведення замісної терапії препаратами глюко- та мінералокортикоїдів треба враховувати таке:

- дози препаратів потрібно підбирати індивідуально та оптимально, тобто контролювати динаміку змін гормональних показників упродовж лікування, нормалізувати стан хворих (зменшення пігментації шкіри, відновлення маси тіла, нормалізація гемодинамічних показників, зникнення нудоти і проносів);

- після досягнення стану компенсації захворювання треба постійно знижувати дози препаратів і переходити на підтримуючу терапію, при якій використовують дози глюко- та мінералокортикоїдних препаратів, що зберігають стан компенсації;

- глюкокортикоїдні препарати призначають з урахуванням добових ритмів секреції глюкокортикоїдних гормонів – 2/3 дози о 7-9 год ранку, 1/3 – у другій половині дня;

- при стресах, інфекціях, операціях, травмах доза глюко- та мінералокортикоїдних препаратів збільшується у 2-3 рази порівняно з підтримуючою;

- необхідне регулярне спостереження за хворими упродовж лікування для запобігання розвитку симптомів передозування глюкокортикоїдних препаратів, якщо такі виявляються. Доза замісної терапії зменшується, можливе поєднання у комплексній терапії препаратів глюко- та мінералокортикоїдів;

- вид замісної терапії та дози препаратів, що застосовуються, залежать від ступеня тяжкості захворювання;

При проведенні планових або ургентних операцій у хворих на ХННЗ напередодні операції призначають в/м гідрокортизон по 50 мг кожні 8 год. У день операції в/м вводять 75 мг гідрокортизону, а під час операції – в/в 75-100 мг гідрокортизону у 500 мл 5% розчину глюкози (В05; ВА03). У 1 та 2 добу післяопераційного періоду вводять в/м 50-75 мг кожні 6 год, надалі дозу гідрокортизону поступово знижують (визначається станом хворого, змінами гормональних показників, гемодинамічними показниками) і призначають таблетовані препарати глюко- та мінералокортикоїдів.

Під час вагітності замісна терапія проводиться за тією ж схемою, що й до вагітності. Після 3-го місяця вагітності дозу препаратів потрібно збільшувати. Під час пологів лікування проводять так само, як і під час операцій.

При поєднанні ХННЗ і гіпотиреозу спочатку компенсують надниркову недостатність, а потім поєднують з лікуванням відповідними препаратами лівотироксину (Н03).

У комплексній терапії використовують також анаболічні засоби (ретаболіл – ампули по 1 мл 5% масляного розчину, вводять в/м по 1 мл 1 раз на 7-10-14 днів (слід враховувати при цьому кількість білка, який хворий споживає з їжею).

#### Умови, в яких треба надавати медичну допомогу

Поліклінічні відділення, ендокринологічні диспансери, центри, відділення обласних лікарень, в яких під наглядом ендокринолога проводять діагностику та лікування ХННЗ.

### *Перелік і обсяг медичних послуг обов'язкового асортименту*

Огляд ендокринолога, визначення вмісту кортизолу і кортикотропіну в плазмі крові, екскреції 11-ОКС, 17-ОКС, 17-КС із сечею за добу. Загальноклінічні та біохімічні дослідження, УЗД наднирників, ЕКГ.

### Перелік і обсяг медичних послуг додаткового асортименту

Проведення рентгенографії хребта, остеоденситометрії, дослідження показників кальцієвого балансу, консультація ортопеда з метою виявлення остеопенії й остеопорузу.

### *Характеристика алгоритмів і особливості виконання медичних послуг*

Виявлення типових для ХННЗ скарг хворих у комплексі з вираженою стійкою гіпотонією, зменшенням маси тіла потребує проведення комплексу досліджень, які входять до обов'язкового асортименту медичних послуг.

### Можливі результати надання медичної допомоги

Досягнення компенсації надниркової недостатності, поліпшення стану хворих, відновлення маси тіла, підвищення працездатності.

### *Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування*

У результаті лікування досягається компенсація ХННЗ (стійке поліпшення стану хворих, нормалізація гемодинамічних показників, маси тіла), працездатність хворих підвищується.

### *Рекомендації щодо подальшого, у разі потреби, надання медичної допомоги хворому*

При компенсації ХННЗ надалі хворі потребують ретельного диспансерного нагляду, проведення повного ендокринологічного обстеження 1 раз на 6-12 міс.

### Вимоги до дієтичних призначень та обмежень

Хворим надають рекомендації щодо дієти, збалансованої за вмістом білків, жирів і вуглеводів, мікроелементів та вітамінів, важливим є включення до раціону харчування достатньої кількості солі.

### Вимоги до режиму праці, відпочинку, лікування, реабілітації

Незалежно від ступеня тяжкості захворювання хворим протипоказані усі види праці, пов'язані з фізичними і психологічними навантаженнями, нічною та позачерговою роботою. Вони потребують направлення на МСЕК для уточнення ступеня втрати працездатності.

### **Зміни ротової порожнини при хворобі Аддісона**

Для хронічної недостатності кори надниркових залоз єдиним типовим симптомом в порожнині рота є специфічна пігментація слизової оболонки: дифузно розташовані плями темно-сірого ("аспідного"), синьо-сірого, коричневого, бурого, чорного кольору різної форми і розмірів. Хронічний гипокортицизм як стан різко зниженої реактивності часто ускладнюється виразково-некротичними процесами, грибковими ураженнями. Ряд авторів відмічали при гіпокортицизмі формування недорозвинених, дрібних іклів і затримку прорізування зубів.

## ГОСТРА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Етіологія	Інфекція, стрес, травма, операція, ішемія або крововилив у надниркові залози, відміна глюкокортикоїдів (при замісній терапії), гіпопітуїтаризм
Патогенез	Зниження продукції гормонів корою надниркових залоз, що призводить до декомпенсації обміну речовин і процесів адаптації
Клініка	Зниження артеріального тиску (колапс або шок), пульс слабкий, тони серця глухі, акроціаноз. Нудота, блювання, пронос, біль у животі ("гострий живіт") і попереку, зневоднення. Загальмованість, судоми, менінгеальні симптоми, галюцинації, кома. При менінгеальній інфекції - клініка сепсису.
Клінічні варіанти	1. Серцево-судинної недостатності. 2. Шлунково-кишковий (абдомінальний). 3. Нервово-психічний (церебральний).
Лабораторна діагностика	У крові: зниження рівня кортизолу, альдостерону, глюкози, натрію (менше ніж 130 ммоль\л), хлору (менше ніж 90 ммоль\л), підвищення рівню калію (понад 5 ммоль\л), лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія, еритремія. У сечі: ацетон, білок, циліндри, олігурія, зниження виділення 17-КС, 17-ОКС. Проба з кортикотропіном (синакеном)- негативна
Диференціальна Діагностика	1. Аддісонічна криза. 2. Інфаркт міокарда, судинний колапс, шок. 3. Харчова токсикоінфекція. 4. Гіпоглікемічна кома. 5. Гіпопітуїтарна кома.
Лікування	1. Глюкокортикоїди: преднізолон 150-210 мг абогідрокортизон 150-200 мг в\в струминно, потім краплинно до 1000 мг на добу. 2. Мінералокортикоїди: ДОКСА 5-10 мг (1-2 мл) в\м через 6 год 3. Регідратація: ізотонічний розчин натрію хлориду, 5% розчин глюкози 2-3 л. 4. Аскорбінова кислота 5% розчин - до 50 мл, кокарбоксилази 200-300 мг. 5. При колапсі: норадреналін - 1 мл (на 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду), дофамін – 5 мл 4% розчину або 1 мл 1% розчину мезатону. 6. Симптоматична терапія: антибіотики, серцеві глікозиди.
Ускладнення терапії	При сильному блюванні - 10-20 мл 10% розчину натрію хлориду в\в. Набряки, парестезії, паралічі - при передозуванні ДОКСА (гіпокаліємія) - зменшити дозу ДОКСА, в\в ввести 1-2 г калію хлориду на 5% розчині глюкози. Набряк мозку, легенів - сечогінні, манітол. Порушення психіки (передозування глюкокортикоїдів) - зменшити дозу глюкокортикоїдів.
Критерії ефективності	Нормалізація артеріального тиску, електролітного балансу, клінічних проявів.



**Алгоритм лікування гострої недостатності кори надниркових залоз  
(за Б. О. Зелінським, 1995)**

**0-1 -ша година після встановлення діагнозу:**

1. Гідрокортизон 200 мг внутрішньовенно струминно.
2. Гідрокортизон 150-200 мг (преднізолон 90-120 мг), 50 мл 5% розчину аскорбінової кислоти, 200 - 300 мг кокарбоксілази віл 5% розчину глюкози внутрішньовенно краплинно (для регідратації використовують також ізотонічний розчин натрію хлориду - 250 мл, 20% розчин глюкози - 200 мл, 5% розчин альбуміну - 150 мл, плазму крові - 200 мл, поліглюкін - 400 мл, амінопептид - 400 мл тощо).
3. ДОКСА - 1-2 мл (5-10 мг) 0,5% розчину внутрішньом'язово.
4. При вираженому колапсі: 1 мл мезатону, (2 мл 0,2% розчину норадреналіну, 5 мл 4% розчину дофаміну) внутрішньовенно краплинно на 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, серцеві глікозиди (0,75 мл 0,06% розчину корглікону, 0,5 мл 0,05% розчину строфантину).
5. Антибіотики парентерально.
6. Оксигенотерапія (постійно до виведення з кризи).

**2-га - 4-та година**

1. Гідрокортизон 100-150 мг (преднізолон 90-120 мг), 200 мл 20% розчину глюкози на 1000 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно.
2. При блюванні - 20 мл 10% розчину натрію хлориду внутрішньовенно струминно.
3. При низькому артеріальному тиску -1 мл 0,5% розчину ДОКСА.
4. Антибіотики парентерально.

**8-ма година**

1. Гідрокортизон 100-150 мг внутрішньовенно краплинно на 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або на 5% розчині глюкози. Одночасно вводити внутрішньом'язово 75-100 мг гідрокортизону (гідрокортизон у вигляді суспензії починає діяти через 4-6 год!), 30-60 мг преднізолону.

2. ДОКСА - 1 мл 0,5% розчину внутрішньом'язово.

У подальшому кожні 4 год вводити 100-150 мг гідрокортизону (60-90 мг преднізолону) внутрішньовенно краплинно на 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або на 5% розчині глюкози, ДОКСА - 1 мл 0,5% розчину внутрішньом'язово (контроль артеріального тиску - передозування ДОКСА небезпечне, оскільки може призвести до гіпокаліємії з в'ялими висхідними парезами, порушення серцевого ритму, набряку мозку), антибіотики.

На 2-гу - 3-тю добу необхідно продовжувати введення гідрокортизону (75-150 мг), або преднізолону (30-90 мг) через 4-6 год, ДОКСА -1 мл 0,5% розчину 2-4 рази на добу залежно від стану хворого, ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози (до 1 л на добу), 20-30 мл 5% розчину аскорбінової кислоти на добу,

кокарбоксілази (200-300 мг) внутрішньовенно краплинно, антибіотики.

Після виведення з кризи - глюкокортикоїди перорально (преднізолон до 20 мг на добу), компот, кисіль, морс (1-1,5 л на добу), аскорбінова кислота по 0,5 г 3 рази на добу.

## **ПУХЛИНИ КОРКОВОГО ШАРУ НАДНИРНИКІВ**

**Визначення.** Найбільш важкі і складні форми ендокринної хірургічної патології, які характеризуються поліморфною клінічною симптоматикою, обумовленою ефектом гормонів і продуктами пухлинного метаболізму.

Пухлини кори надниркових залоз відносять до числа найбільш тяжких і складних форм ендокринної хірургічної патології. Вони характеризуються поліморфною клінічною симптоматикою, зумовленою ефектом гормонів та продуктів пухлинного метаболізму.

Уточнених даних стосовно частоти пухлин наднирників не виявлено, оскільки не завжди вчасно ця патологія діагностується або ж діагностується випадково. У структурі хірургічної патології надниркових залоз на частку пухлин кори припадає 35-40%. Частота пухлин наднирників при аутопсії коливається від 1,4 до 9%, а за даними КТ становить від 0,4 до 4,4%. Спостерігається зростання частоти захворюваності серед дітей до 5 років та у хворих старших за 40-50 років. Пухлини наднирників частіше бувають у жінок (58,6%), ніж у чоловіків (41,4%). За епідеміологічними дослідженнями, ризик виникнення пухлин наднирників збільшується в чоловіків, якщо вони палять, та у жінок у разі використання ними оральних контрацептивів.

**Етіологія, патогенез, чинники ризику.** Пухлини наднирників часто діагностуються випадково під час проведення обстеження з приводу інших захворювань (хронічний гепатит і панкреатит, нирковокам'яна хвороба тощо). Приблизно в 1% людей у загальній популяції виявляють пухлини наднирника діаметром від декількох міліметрів до 20 см і більше, при цьому без специфічних клінічних проявів. Такі пухлини називають «інциденталомами» наднирників. Доброякісні та злоякісні пухлини наднирників можуть бути як гормонально неактивними, так і проявляти гормональну активність – виробляти кортизол, альдостерон, андрогени, естрогени.

Етіологія пухлинного росту не встановлена, хоча є дані про хромосомні порушення (генні мутації та делеції), активацію онкогенів, чинників росту пухлин, що можна вважати вірогідним механізмом молекулярного патогенезу.

У випадку гормонально активних пухлин патогенез захворювання залежить від виду гормонів, які секретує пухлина. Більшість гормонально активних пухлин секретують кортизол, рідше – андрогени, естрогени чи альдостерон. Змішані форми гормональної секреції зустрічаються майже в 75% випадків. Залежно від превалюючої гормональної секреції виділяють 4 основні синдроми гіперкортицизму:

1. Синдром Іценка-Кушинга – гіперпродукція глюкокортикоїдів.
2. Синдром вірилізації (адреногенітальний синдром) – гіперпродукція андрогенів.

3. Синдром фемінізації – гіперпродукція естрогенів.

4. Гіперальдостеронізм – гіперпродукція мінералокортикоїдів.

Найчастіше зустрічається комбінація синдрому Іценка-Кушинга з вірильним синдромом.

**Клінічна картина.** Серед усіх гормонально активних пухлин кори наднирників найпоширенішою є кортикостерома, яка в значній кількості синтезує глюкокортикоїди (переважно кортизол) і мінералокортикоїди, а також андрогени і частково естрогени.

Кортикостерома (глюкостерома). Клінічна картина патології зумовлена порушенням функції системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози з вираженими ознаками гіперкортицизму, який ідентичний із синдромом Іценка-Кушинга. Перебіг злоякісної гормонально активної пухлини наднирника характеризується швидким наростанням симптоматики і прогресуючим погіршенням стану хворих, що помітно відрізняє цю патологію від аналогічних за клінікою захворювань на ґрунті доброякісних аденом наднирників (адренкортикальні аденоми) і гіперпластичних процесів у надниркових залозах (хвороба Іценка-Кушинга).

Слід зазначити визначену послідовність розвитку клінічних синдромів при гормонально активних пухлинах наднирників. Ранніми ознаками пухлин з клінікою синдрому Іценка-Кушинга є порушення статевої функції, так званий гетеросексуальний синдром (від 77 до 100%): розлади менструального циклу (аж до стійкої аменореї і безплідності), зниження лібідо у жінок і потенції у чоловіків, різного ступеня гірсутизм й облісіння волосяної частини голови, наявність висипання на шкірі (acne vulgaris) як у жінок, так і у чоловіків, можлива лакторея (до 23% випадків). У хворих спостерігається виражене диспластичне ожиріння з переважним скупченням жиру в ділянці обличчя, плечового поясу, передньої черевної стінки, зі схудненням кінцівок за рахунок проксимальних аміотрофій; гіперемія й одутлість обличчя (матронізм). Шкіра стає сухою, тургор її знижується, з'являються типові широкі, звиті, синюшно-багряні смуги розтягання («стриї»), що локалізуються на тулубі, кінцівках. Часто відмічають трофічні процеси на шкірі гомілок. Синдром артеріальної гіпертензії інколи супроводжується розвитком недостатності кровообігу, серцево-судинними порушеннями. До розладу статевої функції, збільшення маси тіла, гіпертонії, зміни шкірного покриву і зовнішності згодом додаються остеопороз, розлад вуглеводного обміну (від порушень толерантності до вуглеводів до стероїдного ЦД). Клінічна картина доповнюється вираженим астено-депресивним синдромом, різкою слабкістю, болями в попереку, кінцівках, головним болем.

Андростерома. Ці пухлини в значній кількості секретують андрогени – дегідроепіандростерон (ДЕА) і дегідроепіандростерон-сульфат (ДЕА-с), які є маркерами андрогенів надниркових залоз, а також андростендіон, 11-ОН-андростендіон, тестостерон, що і зумовлює клінічну картину. У жінок пухлини діагностуються вдвічі частіше, ніж у чоловіків. Часто ці пухлини злоякісні, тож навіть після видалення можуть рецидивувати. Бувають випадки проростання капсули

злюжкісної пухлини та її розповсюдження на тканину нирки. Метастазує злюжкісна андростерома в легені, печінку, нирки.

Першими клінічними ознаками андрогенпродукуючої пухлини наднирників є порушення статевої функції, а потім додаються явища маскулінізації й дефемінізації. Найчіткіше вірильний синдром виявляється у жінок у вигляді гіпоплазії молочних залоз, зміни тембру голосу, появи акне на шкірі, випадіння волосся на голові, гіпертрофії клітора. Паралельно відзначається аменорея, безплідність, часто – артеріальна гіпертонія. У дітей клініка супроводжується синдромом несправжнього передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом у хлопчиків і гетеросексуальним – у дівчаток. Інколи клініка андростероми поєднується з явищами гіперкортицизму за типом синдрому Іценка-Кушинга.

Кортикострома. Пухлина кори наднирників з гіперпродукцією естрогенів зустрічається рідко. Описана у чоловіків і дітей обох статей, у дорослих жінок виявляють випадково, позаяк фемінізацію жінок клінічно виявити неможливо. У жінок кортикострому діагностують у разі її поєднання з ознаками синдрому Іценка-Кушинга. Клініка характеризується розвитком елементів фемінізації чоловіків: гінекомастія, зміна статури, припинення росту бороди і вусів, атрофія яєчок, імпотенція, олігоспермія, хоча розміри статевого члена і передміхурової залози залишаються нормальними; інколи гіпертонія, збільшення маси тіла, підвищена втомлюваність, депресія. Ці пухлини зазвичай великого розміру і легко пальпуються. Інколи кортикострома комбінується з іншими пухлинами кори надниркових залоз.

Альдостерома. Клініка пухлини характеризується артеріальною гіпертензією, тахікардією, м'язовою слабкістю (міастенія). Міастенія може бути виражена від легкої м'язової слабкості до тяжких псевдопаралітичних станів. Характерним є зниження концентраційної функції нирок, поліурія, полідипсія, ніктурія, гіпоізостенурія, пієлонефрити. Знижується толерантність до вуглеводів. Пацієнти скаржаться на головний біль, переважно у лобних долях, запаморочення, задишку. Інколи відмічають біль у попереку.

Інциденталомии наднирників. Хворі з гормонально не функціонуючими пухлинами приходять до лікаря зі скаргами на біль у животі, попереку, підребір'ї, зниження апетиту, апатію. З-поміж менш розповсюджених симптомів – втрата ваги, інколи – гематурія, варикоцеле і порушення ритму дихання. Частина гормонально неактивних («німих») пухлин не мають визначеної клінічної симптоматики. При значних розмірах ці пухлини можуть бути доступними для пальпації, викликати порушення з боку розташованих поруч органів, судин і нервів. АТ зазвичай у нормі.

### **Діагностика**

Діагностику пухлин кори наднирників проводять у три етапи: аналіз анамнезу та клінічної картини захворювання; проведення основних спеціальних гормональних і додаткових лабораторних методів обстеження; топічна діагностика.

Основними в діагностиці є гормональні методи дослідження: визначення добової екскреції із сечею 11- та 17-оксикортикостероїдів (11- та 17-ОКС), 17-кетостероїдів (17-КС), кортизолу; у крові – рівень АКТГ, кортизолу, ДЕА (ДЕА-с), тестостерону,

17-β-гідроксипрогестерону (17-β-ОН-Пр), альдостерону, реніну. До важливих належать також топічні методи діагностики: УЗД зачеревного простору, КТ і МРТ надниркових залоз та гіпофіза.

#### Методика проведення

1. Малий дексаметазоновий тест проводять в умовах стаціонару через добу після госпіталізації. Передбачається приймання дексаметазону по 0,5 мг кожні 6 год упродовж 2-х діб. До і після призначення дексаметазону визначають вміст 17-ОКС і 17-КС у добовій сечі та кортизолу в крові.

2. Великий дексаметазоновий тест проводять після малого, якщо при проведенні останнього не відбувається достатнього зниження екскреції 17-ОКС і 17-КС та кортизолу в крові. При проведенні великого тесту дексаметазон призначають у дозі 2 мг кожні 6 год упродовж 2-х діб (8 мг/добу). До початку і після закінчення тесту досліджують вміст кортизолу в крові та 17-ОКС і 17-КС у добовій сечі.

3. Пробу з метопіроном проводять з метою диференціальної діагностики хвороби і синдрому Іценка-Кушинга. До початку проведення проби визначають екскрецію 17-ОКС у добовій сечі, з тим пацієнт приймає метопірон у дозі 500 мг кожні 4 год (загалом 6 разів). Після завершення проби знову визначають добову екскрецію 17-ОКС.

#### Пояснення результатів

Дексаметазон є блокатором секреції АКТГ. У здорових осіб це призводить до пригнічення секреції кортикостероїдів наднирниками і відповідно до зменшення екскреції їх метаболітів.

1. У хворих із гіпоталамічним синдромом й ознаками гіперкортицизму при проведенні малої проби екскреція 17-ОКС і рівень кортизолу в крові зменшуються порівняно з вихідними показниками у 2 рази і більше. Подібне не спостерігається за наявності ендогенного гіперкортицизму – хвороби Іценка-Кушинга чи синдрому Кушинга.

2. У хворих із хворобою Іценка-Кушинга при проведенні великої проби з дексаметазоном також під впливом останнього пригнічується секреція АКТГ, а відповідно й екскреція 17-ОКС. Знижується також рівень кортизолу в крові, а при синдромі Кушинга (гормон-продукуюча пухлина наднирників) цього не відбувається.

3. Метопірон пригнічує активність 11β-гідроксилази, що призводить до зниження секреції кортизолу, альдостерону і кортикостерону. Зменшення концентрації кортизолу в крові за механізмом «зворотного зв'язку» призводить до підвищення секреції АКТГ із наступною стимуляцією утворення КС. Однак у зв'язку з блокадою 11β-гідроксилази у великій кількості синтезуються тільки попередники кортизолу (17-гідрокси-11-дезоксикортикостерон, або S-речовина). При хворобі Іценка-Кушинга після призначення метопірону секреція 17-ОКС із сечею підвищується, а при синдромі Іценка-Кушинга вона не змінюється.

Примітки. У практично здорових осіб екскреція 17-ОКС із сечею під впливом метопірону також підвищується до 28 мкмоль/добу, а при хворобі Іценка-Кушинга – більш виражено (28 мкмоль/добу).

При визначенні лише 17-ОКС інформативність проб не перевищує 45%. Визначення додатково й кортизолу плазми підвищує інформативність тесту до 60-70%. Ускладнень немає.

**Диференційна діагностика.** Диференціальну діагностику пухлин кори надниркових залоз проводять з хворобою Іценка-Кушинга, гіпоталамічним синдромом, ВДКН, склерополікістозом яєчників, деякими нозологічними формами вродженої патології статевих залоз, пубертатною гінекомастією, феохромоцитомою та іншими типами гіпертензій. Диференціальну діагностику пухлин кори наднирників передусім проводять із хворобою Іценка-Кушинга й АКТГ-ектопованим синдромом.

#### Диференційна діагностика гіперкортицизму

Диференціація андростероми проводиться передусім із ВДКН і склерополікістозом яєчників, а також з пухлинами яєчників. Для цього обов'язково застосовують додаткове гормональне обстеження з проведенням спеціальних тестів. При пухлинах яєчника (аренобластома та ін.), яким також притаманна вірилізація, екскреція 17-КС помірно підвищена, 17-ОН-прогестерон у нормі й підвищений рівень ДЕА в крові. У таких випадках потрібне додаткове обстеження гінеколога, УЗД і/чи МРТ органів малого таза.

У чоловіків пухлина яєчника, яка розвивається з клітин Лейдіга, проявляється клінікою андростероми, проте пальпаторно виявляється значне збільшення одного яєчка. 17-КС у добовій сечі при цьому підвищені помірно, а вільний тестостерон крові значно підвищений.

Варто зауважити, що деякі гепатоми, як правило злоякісні, можуть секретувати гонадотропіни і внаслідок цього призводити до появи ознак передчасного статевого розвитку та вірилізації. Збільшена печінка, підвищений рівень гонадотропінів і нормальна концентрація 17-ОН-прогестерону та ДЕА (ДЕА-с) у крові, нормальна екскреція 17-КС, 17-ОКС із сечею за добу допомагають правильній діагностиці.

Кортикостероми диференціюють із синдромом Іценка-Кушинга, пубертатною гінекомастією, гіпоталамічним синдромом, синдромом Клайнфельтера, оваріальними і тестикулярними естрогенпродукуючими пухлинами. Для цього визначають каріотип, рівень статевих гормонів і гонадотропінів, їх добовий ритм; проводять функціональні, консультації суміжних спеціалістів. При синдромі Клайнфельтера, коли також спостерігається двобічна гінекомастія, під час проведення каріотипування лімфоцитів периферичної крові виявляється хромосомний набір 47, XXV, у крові значно підвищений рівень гонадотропінів, а тестостерон знижений, що дає підставу для правильної діагностики. Гінекомастія зустрічається при тиреотоксикозі та захворюваннях печінки, при вживанні деяких лікарських препаратів: резерпін, наперстянка, мепробамат. Помірна транзиторна гінекомастія зустрічається в підлітків, але додаткове гормональне обстеження не виявляє змін у цих показниках. У разі підозри на альдостерому проводять диференціальну діагностику з синдромом Біглієри (дефект 17 $\beta$ -гідроксилази) та ін. Гіпертензивними формами адреногенітального синдрому – ВДКН, із феохромоцитомою (значне підвищення катехоламінів і ВМК у сечі та крові), глюкортикоїдною гіпертензією при синдромі

Іценка-Кушинга, гіпертензією при гіпоталамічному синдромі, патології нирок, тиреотоксикозі. Часто гіпертензія розвивається при довготривалому вживанні препаратів кореня солодки, ртутних паст і мазей тощо.

### **Лікування**

Усі хворі з пухлинами наднирників, які мають ознаки гормональної активності чи злоякісного росту (дані КТ, МРТ), та пухлинами розміром понад 4 см потребують хірургічного втручання – адреналектомії. За наявності злоякісного росту також видаляють паранефральну клітковину. За наявності інкурабельної пухлини можливе проведення емболізації судин, які постачають кров до пухлини, для зменшення темпів росту останньої та її гормональної активності. Операцію можуть відкласти у разі вираженої серцево-судинної недостатності, порушеннях мозкового чи коронарного кровообігу, тяжких порушеннях КЛС, електролітно-водного обміну та біохімічних і загальних аналізах сечі й крові до їх усунення. При пухлинах наднирників без ознак гормональної активності та розміром до 4 см можливий нагляд з контролем росту кожні 6 міс. Якщо спостерігається розвиток пухлини, показано оперативне втручання. При злоякісних пухлинах і пухлинах розміром понад 6 см проводять відкриту адреналектомію. Якщо пухлини меншого розміру, рекомендується проводити лапароскопічну адреналектомію.

#### *Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування*

При лікуванні доброякісних гормонально неактивних пухлин хворі цілком виліковуються, працездатність зберігається. При лікуванні доброякісних гормонально активних пухлин у результаті лікування досягається зворотний розвиток стероїдної кардіо- та енцефалопатії, стероїдного діабету, працездатність хворих буде залежати від тяжкості перебігу захворювання, кількості та тяжкості ускладнень (хворі можуть працювати лише за певних умов виробництва і за певним графіком). При злоякісних пухлинах наднирників після хірургічного лікування прогноз залежить від розповсюженості процесу, агресивності пухлинного росту.

Рекомендації щодо подальшої, за необхідності, медичної допомоги хворому. Після хірургічного лікування хворі потребують ретельного диспансерного нагляду, проведення повного ендокринологічного обстеження кожні 6 міс.

#### *Вимоги до режиму праці, відпочинку, лікування, реабілітації*

Хворі після радикального хірургічного лікування повинні дотримуватися режиму праці (забороняється робота в нічні години або в гарячих цехах, перебування на сонці), роботу треба чергувати з відпочинком. Пацієнти потребують 8-годинного нічного сну. Профілактичні заходи і лікування мають бути неперервними, контрольованими й адекватними за тривалістю.

## **СИНДРОМ КУШИНГА (ХРОНІЧНИЙ ГІПЕРКОРТИЦИЗМ)**

**Визначення.** Синдром Кушинга (гіперкортицизм) - клінічний синдром, обумовлений ендогенною гіперпродукцією або тривалим екзогенним прийомом кортикостероїдів. Уперше клінічна картина ендогенного гіперкортицизму була описана в 1912 р. Гарвеєм Кушингом (1864-1939). Гипофизарний АКТГ-залежний синдром Кушинга позначається терміном хвороба Кушинга.

**Етіологія та патогенез.** У основі патогенезу патологічних змін, які розвиваються при синдромі Кушинга з боку більшості органів і систем, лежить в першу чергу гіперпродукція кортизолу. Кортизол в нефізіологічних концентраціях діє катоболічно на білкові структури більшості тканин і структур (кістки, м'язи, у тому числі гладкі та міокард, шкіра, внутрішні органи і тому подібне), в яких поступово розвиваються виражені дистрофічні та атрофічні зміни.

Порушення вуглеводного обміну полягають в стійкій стимуляції глюконеогенезу і гліколізу в м'язах і печінці, що призводить до гіперглікемії (стероїдний діабет).

На жировий обмін надлишок кортизолу чинить комплексну дію: на одних ділянках тіла відбувається надмірне відкладення, а на інших - атрофія жирової клітковини, що пояснюється різною чутливістю окремих рецепторів адипоцитів до глюкокортикоїдів.

Важливим компонентом патогенезу синдрому Кушинга є електролітні розлади (гіпокаліємія, гіпернатріємія), які обумовлені впливом надлишку кортизолу на нирки. Прямим наслідком цих електролітних порушень є артеріальна гіпертензія та розвиток міопатій, в першу чергу кардіоміопатії, яка призводить до розвитку серцевої недостатності і аритмій. Імуносупресивна дія глюкокортикоїдів обумовлює схильність до інфекцій.

Найбільш частим варіантом синдрому Кушинга, з яким стикаються лікарі більшості спеціальностей, є екзогенний синдром Кушинга, який розвивається на тлі терапії глюкокортикоїдами. Хворіють в основному особи у віці 20-40 років.

**Клініка.** Дані фізикального обстеження хворого (огляд) мають вирішальне значення в діагностиці синдрому Кушинга.

1. Ожиріння спостерігається у 90 % хворих. Жир відкладається диспластично (кушингоидний тип ожиріння): на животі, грудях, шиї, обличчі (місяцеподібне обличчя багрово-червоного кольору, іноді з ціанотичним відтінком - "матронізм") і спини ("клімактеричний горбок") На тильній стороні кисті жирова клітковина і шкіра помітно стоншуються, при інших формах ожиріння цього не спостерігається. Навіть за відсутності ожиріння у вкрай важких хворих є перерозподіл підшкірної жирової клітковини.

2. Атрофія м'язів особливо виражена і помітна на плечовому поясі та ногах. Типова атрофія сідничних і стегнових м'язів ("скошені сідниці"). При спробі хворого сісти і встати обоє ці рухи будуть значно ускладнені, особливе вставання. Атрофія



м'язів передньої черевної стінки ("жаб'ячий живіт") призводить до появи гризових випинань по білій лінії живота.

3. Шкіра стоншена, має мармуровий вигляд з підкресленим судинним малюнком, суха, з ділянками регіональної пітливості, лущить. Поєднання прогресуючого ожиріння і розпаду колагену шкіри пояснює появу смуг розтягування - стрий. Стрії мають багрово-червоний або фіолетовий колір, розташовуються на шкірі живота, внутрішньої поверхні стегон, молочних залоз, плечей, і ширина їх може досягати декількох сантиметрів. На шкірі нерідко визначаються висипання типу акне, численні дрібні підшкірні крововиливи. Гіперпігментація в окремих випадках може спостерігатися при хворобі Кушинга та ектопованому АКТГ-синдромі. У останньому випадку меланодермія може бути особливо різко виражена, при цьому ожиріння дуже помірно, а у ряді випадків взагалі відсутнє, як і характерний перерозподіл жиру.

4. Остеопороз є важким ускладненням гіперкортицизму, яке розвивається у 90 % пацієнтів. Найбільш виражені зміни в грудному і поперековому відділах хребта, тіл хребців, що супроводжуються зниженням, і компресійними переломами. На рентгенограмі на тлі кінцевих пластинок, що виділяються, тіло хребця може повністю просвічуватися ("скляні хребці"). Переломи дуже часто супроводжуються сильним болем, іноді симптомами здавлення корешків спинного мозку. Поєднуючись з атрофією м'язів спини, такі зміни часто призводять до сколіозу і кіфосколіозу. Якщо хвороба починається в дитячому віці, відзначається значне відставання дитини у зрості у зв'язку з гальмуванням під впливом надлишку глюкокортикоїдів розвитку епіфізарних хрящів. Кардіоміопатія при синдромі Кушинга має змішаний генез. Її розвитку сприяє катаболічні ефекти стероїдів на міокарда, електролітні зсуви та артеріальна гіпертензія. Клінічно вона проявляється порушеннями ритму серця (фібриляція передсердь, екстрасистолія) та серцевою недостатністю, яка в більшості випадків є безпосередньою причиною смерті пацієнтів.

5. Нервова система. Симптоматика варіює від загальмованості та депресії до ейфорії й стероїдних психозів. Часто виявляється невідповідність мізерних скарг важкості стану.

6. Стероїдний цукровий діабет зустрічається у 10-20 % пацієнтів; для нього характерна легкий перебіг і компенсація на тлі дієтотерапії і призначення таблетованих цукрознижуючих препаратів.

7. Статева система. Надлишок секретії надниркових залозистих андрогенів обумовлює у жінок розвиток гірсутизму (надмірне зростання волосся за чоловічим типом). Порушення під впливом надлишку андрогенів циклічного виділення гонадоліберина викликає розвиток аменореї.

### **Діагностика**

1. Визначення базального рівня кортизолу та АКТГ має низьке діагностичне значення в діагностові синдрому Кушинга. В якості скринінгового тіста більше інформативне визначення добової екскреції вільного кортизолу з сечею, але це дослідження поступається за чутливістю та специфічністю малій дексаметазонової проби.

2. За наявності у пацієнта симптомів або проявів синдрому Кушинга в першу

чергу необхідно довести або виключити ендогенну гіперпродукцію кортизолу за допомогою малої дексаметазонової проби. Відповідно до найбільш поширеного протоколу в 1-й день о 8-9 годині ранку у пацієнта визначається рівень кортизолу в сироватці крові. О 24 годині цього ж дня (вночі) пацієнт приймає всередину 1 міліграм дексаметазону. О 8-9 годині ранку наступного дня у пацієнта знову визначається рівень кортизолу сироватки. У нормі і при станах, що не супроводжуються ендогенним гіперкортицизмом, після призначення дексаметазону рівень кортизолу знижується більш ніж в 2 рази. При будь-якому варіанті синдрому Кушинга продукція кортизолу адекватно не пригнічується.

3. У тому випадку, якщо в малій дексаметазонової пробі не сталося належного пригнічення рівня кортизолу, потрібне проведення диференціальної діагностики між патогенетичними варіантами синдрому Кушинга, як правило, між хворобою Кушинга і кортикостеромой надниркової залози. З цією метою проводять велику дексаметазонову пробу. Її протокол відрізняється від малій дексаметазонової пробі тільки дозою препарату: пацієнтові призначається 8 міліграм дексаметазону. При хворобі Кушинга після прийому дексаметазону відбувається зниження рівня кортизолу більш ніж на 50% від початкового; при кортикостеромі і ектопованому АКТГ-синдромі вказаного зниження рівня кортизолу не відбувається.

4. Топічна діагностика при хворобі Кушинга має на увазі проведення МРТ з метою виявлення аденоми гіпофіза. Крім того, проводиться КТ або МРТ надниркових залоз, при яких у разі хвороби Кушинга виявляється двостороння гіперплазія. Ці ж методи використовуються для візуалізації кортикостероми.

5. Діагностика ускладнень синдрому Кушинга має на увазі проведення рентгенографії хребта для виявлення компресійних переломів хребта, біохімічне дослідження з метою діагностики електролітних порушень і стероїдного цукрового діабету і інше.

### **Лікування**

1. Інгібітори стероїдогенезу (хлодітан, аміноглютетимід) після встановлення діагнозу призначають більшості пацієнтам з ендогенним гіперкортицизмом.

2. Видалення кортиктропіноми гіпофіза є методом вибору при хворобі Кушинга за ситуації, коли при МРТ вдається чітко візуалізувати аденому. Ремісія розвивається у 90 % прооперованих пацієнтів.

3. Протонотерапія на ділнку гіпофіза показана пацієнтам з хворобою Кушинга, у яких не візуалізується аденома гіпофіза.

4. Адреналектомія є основним методом лікування кортикостероми надниркової залози. У ряді випадків при важкому перебігу хвороби Кушинга, коли пацієнтові показано проведення протонотерапії, робиться одностороння адреналектомія, яка дозволяє дещо зменшити вираженість гіперкортицизму.

5. Симптоматична терапія при гіперкортицизмі включає призначення гіпотензивних препаратів, калію, цукрознижуючих препаратів, а також засобів лікування остеопорозу.

За відсутності адекватного лікування смертність при синдромі Кушинга в перші

5 років від початку захворювання досягає 30-50% пацієнтів. Прогноз найбільш сприятливий при синдромі Кушинга, викликаному доброякісною кортикостеромой, хоча відновлення функції другої надниркової залози відбувається не у всіх пацієнтів (80%). При хворобі Кушинга прогноз сприятливий при ранній діагностиці і своєчасно початому лікуванні. При злоякісній кортикостероме 5-річна виживаність складає до 20-25%; середня тривалість життя пацієнта - 14 місяців.

### **Зміни ротової порожнини при синдромі Кушинга**

У порожнині рота описують розвиток масивних високих загострених іклів, які вище за інші зуби, та раннє прорізування зубів. Вплив кори надниркових залоз на кісткову тканину подібно до дії статевих гормонів, але ще значніше. Цим пояснюється збільшення маси і сагітальних розмірів щелеп і особливо довжини висхідної гілки нижньої щелепи, кругло-широке піднебінне зведення при гіперкортицизмі. При синдромі Кушинга слизова оболонка порожнини рота набрякла, видні відбитки зубів на язиці та щоках, часто розвиваються неспецифічні запальні процеси, як наслідок зниження тканинного імунітету у вигляді виразок і ерозій, що відрізняються тривалою течією, пухирі з геморагічним вмістом, нерідкі грибкові захворювання (молочниця), іноді відзначається остеопороз щелепних кісток і патологічні переломи. Ознакою раннього гіперкортицизму в порожнині рота є макрогнатія, у деяких осіб розвивається макрохейліт.

### **ПЕРВИННИЙ ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМ (СИНДРОМ КОНА)**

Етіологія	Альдостерома (альдостеронпродукуюча пухлина кори надниркових залоз). Двобічна гіперплазія кори надниркових залоз. Гіперальдостеронізм, спричинений позанаднирковими пухлинами.
Патогенез	Надлишкова секреція альдостерону посилює реабсорбцію натрію в ниркових каналцях та секрецію калію. Гіпернатріємія призводить до затримки води, що сприяє виникненню артеріальної гіпертензії. Гіпокаліємія зумовлює розвиток гіпокаліємічної нефропатії, дистрофічних змін у міокарді і м'язах.
Клініка	Серцево-судинний синдром: постійна артеріальна гіпертензія (220-260/20-140 мм рт.ст.), що призводить до сильного головного болю, болю в ділянці серця, зниження зору, дистрофічних змін у міокарді, аритмій, недостатності кровообігу. Нервово-м'язовий синдром: міастенія (частіше пошкоджуються м'язи кінцівок, шиї), напади якої можуть тривати від кількох хвилин до кількох годин; парестезії, судоми м'язів (частіше нижніх кінцівок), позитивні симптоми Хвостека, Труссо; м'язова слабкість (хвилеподібного характеру), можливі м'язові паралічі. Синдром гіпокаліємічної нефропатії: виражена спрага, поліурія з ніктурією, розвиток хронічного пієлонефриту (сприяє лужна реакція сечі та зниження опору ниркової тканини до інфекції).

Лабораторна діагностика	Загальний аналіз сечі: гіпоізостенурія, лужна реакція, деколи протеїнурія. Біохімічні дослідження крові: гіпернатріємія, гіпокаліємія, підвищення рівня альдостерону, зниження рівня реніну. ЕКГ: брадикардія, аритмії, сповільнення атріовентрикулярної провідності, депресія інтервалу ST, інверсія зубця T, подовження QT, поява або збільшення зубця U. УЗД і комп'ютерна томографія надниркових залоз: аденома або гіперплазія надниркових залоз.
Діагностичні проби	<p>Проба з верошпіроном: призначають верошпірон у дозі 100 мг 4 рази на добу впродовж 3 днів. Підвищення рівня калію на 4й день більше як на 1 ммоль/л свідчить про наявність гіперальдостеронізму.</p> <p>Проба з фуросемідом: хворий приймає 0,08 г фуросеміду. через 3 год визначають вміст альдостерону і реніну в крові. Підвищення рівня альдостерону і зниження рівня реніну свідчить про первинний гіперальдостеронізм.</p> <p>Проба з натрію хлоридом: прийом натрію хлориду по 10г на добу протягом 5 днів призводить до зниження рівня калію у крові при первинному гіперальдостеронізмі.</p> <p>Проба з ДОКСА: ДОКСА вводять в\м по 10 мг 2 рази на добу протягом 3 днів. Рівень альдостерону визначають уранці до введення ДОКСА і на 4-й день. Зниження рівня альдостерону на 30-50% і більше виявляють у хворих на гіперальдостеронізм, окрім хворих на альдостерому. Під час проведення проби обов'язковим є контроль артеріального тиску і моніторинг ЕКГ; при артеріальному тиску більшому ніж 230/130 мм рт.ст. пробу не проводять.</p>

### ФЕОХРОМОЦИТОМА

**Визначення:** Феохромоцитома – пухлина, яка походить з клітин хроматофіної тканини та секретує велику кількість біологічно активних речовин – катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін). Локалізується в мозковому шарі наднирників або в симпатичних парагангліях. Клінічно феохромоцитома проявляється синдромом артеріальної гіпертензії різного ступеня виразності та різноманітними метаболічними розладами.

Розповсюдженість захворювання у популяції є невисокою та складає 1 на 200000 населення, захворюваність – 1 на 1,5-2 млн осіб на рік. На 100 тисяч аутопсій феохромоцитома виявляється у 20-150 випадках. Серед хворих діти складають 8-14%. Дорослі чоловіки та жінки хворіють з однаковою частотою. У дітей захворювання зустрічається переважно в осіб чоловічої статі (2:1), двобічне ураження – до 1/4 спостережень. Середній вік дітей з феохромоцитомою складає 11-12 років. В більшості досліджень відзначається тенденція до частішого виявлення сімейного, мультицентричного (до 45%) та позанадниркового (25-40%) характеру феохромоцитом серед дітей. Феохромоцитома у сечовому міхурі зустрічається у 10% екстраадrenalових пухлин серед дітей. Частота злоякісного ураження серед дитячої популяції складає менше 3%. Серед обстежених хворих з артеріальною гіпертензією

частота феохромоцитом коливається від 0,1% до 0,7%. За рахунок феохромоцитом симптоматична артеріальна гіпертензія зареєстрована серед 0,5-2% дітей з виявленою гіпертонією.

**Етіологія.** Хроматофінні клітини мозкової тканини наднирників та симпатичної нервової системи мають єдине походження з клітин нервового гребінця. Свою назву вони отримали за рахунок властивості цих клітин профарбовуватись солями хлору в бурій колір, що зумовлено наявністю адреналіну та є головним діагностичним критерієм серед хроматофінних пухлин. У 80% випадків феохромоцитом виникають спорадично, в 10-20% носять сімейний характер. При цьому вони можуть бути одним з проявів декількох спадкових захворювань, які передаються за аутосомно-домінантним типом (10-17% від загальної кількості хворих з хроматофінними пухлинами), в т.ч.: - синдром множинної ендокринної неоплазії (МЕН) 2А типу, або синдром Сиппла у складі з медулярною карциномою щитоподібної залози та, відносно рідко, з гіперплазією та/або аденомами парашитовидних залоз; - синдром МЕН 2Б типу (синдром Горліна) у складі з медулярною карциномою щитоподібної залози, відзначається марфаноподібна зовнішність, а у якості патогномонічного критерію – множинні гангліонейроми слизових оболонок вздовж усього шлунково-кишкового тракту. Генетичним чинником захворювання серед синдромів МЕН 2 типу є зміни на центральній ділянці 10 хромосоми, яка несе на собі RET-протоонкоген. Серед хворих на феохромоцитому в 1-2% випадків діагностується хвороба фон Реклінгхаузена (нейрофіброматоз II типу). Для дітей найбільшого значення набуває синдром фон Хіппеля-Ліндау, до якого, поряд з феохромоцитомою (10-20%), входять наступні прояви: гемангіома сітківки, гемангіобластоми центральної нервової системи, полікістоз підшлункової залози та нирок, карцинома нирок. Серед останніх двох синдромів у 15-25% випадків можна діагностувати позанаднирникову локалізацію хроматофінних пухлин. При синдромі МЕН 2 типу, як правило, феохромоцитом мають наднирникову локалізацію та носять двосторонній характер.

**Патогенез.** Основні патофізіологічні зміни в організмі за наявності феохромоцитом зумовлені високою концентрацією катехоламінів крові. У клітинах феохромоцитом відбувається синтез та накопичення не тільки катехоламінів, але й великої кількості пептидів (адренотомедулін, еритропоетин, ендотелін, опіоїди, нейропептиди та ін.), викид яких може провокуватися різними чинниками, наприклад, емоційним стресом, фізичним навантаженням із зміною кровотоку, розпадом пухлини та ін. Різноманітність адренергічних рецепторів та велика кількість органів, серед яких вони представлені, зумовлює варіабельність клінічних проявів феохромоцитом.

## **Класифікація катехол-секретуючих новоутворень (А.П.Калінін, 2004)**

1. Феохромоцитомы - пухлини мозкової тканини надниркових залоз і позанадниркової хромафіної тканини.
2. Нехромафінні феохромоцитомы (парагангліоми)
3. Хемодектомы (пухлини з клітин з хеморецепторною функцією)

### **Клініко-морфологічна класифікація**

1. Феохромоцитома (по співвідношенню стромы і паренхіми розрізняють пухлини солідноготра, альвеолярного, бекулярного, дисконкомплексованного, змішаного типу).
2. Феохромобластома

### **Клінічна класифікація синдрому артеріальної гіпертензії**

1. Пароксизмальна форма
2. Постійна артеріальна гіпертензія
3. Безсимптомна форма

### **Класифікація за ступенем тяжкості катехоламінового кризу**

1 стадія - початкова (рідкісні напади з коротким гіпертонічним кризом; артеріальний тиск до 200мм рт.ст.

2 стадія - компенсована (тривалі напади до 30 хв.) не частіше за 1 раз в тиждень з підвищенням АТ до 250мм рт.ст., супроводжується гіперглікемією, глюкозурією, в міжнападковий період зберігається артеріальна гіпертензія.

3 стадія - декомпенсована (щоденний тривалий гіпертонічний криз з підйомом артеріального тиску до 300 мм рт.ст., артеріальна гіпертензія виявляється в період між нападами, зберігається також гіперглікемія і глюкозурія, порушується зір, волосяний покрив).

### **Клінічна класифікація феохромоцитомы**

За локалізацією

- наднирникові:
  - 1) двосторонні (синхронні, метасинхронні);
  - 2) однобічні.
- позанаднирникові:
  - 1) в паравертебральних симпатичних гангліях;
  - 2) внутрішньо- та позаорганні скупчення хромафінної тканини;
  - 3) хемодектомы.

За морфологією

- доброякісні,
- злоякісні,
- мультицентричні (є результатом тотального генетичного ураження мозкового шару наднирників).

За клінічним перебігом

• безсимптомна форма:

- 1) «німа» (гістологічно підтверджена феохромоцитома за умов нормального рівня катехоламінів та АТ);
- 2) «потайна» (гістологічно підтверджена феохромоцитома за умов підвищеного рівня катехоламінів та нормальних показників АТ);

• клінічно позитивна форма:

- 1) пароксизмальна (кризовий перебіг артеріальної гіпертензії на тлі нормальних показників АТ);
- 2) персистуюча (стійка гіпертензія);
- 3) змішана (на тлі стійкої АГ – періодичні напади кризових показників АТ);

• атипова форма:

- 1) гіпотонічна;
- 2) в комплексі з гіперкортицизмом.

За перебігом

- легка форма (безсимптомна або з поодинокими кризами АГ);
- середня форма (часті кризи, відсутність патогномонічних ускладнень);
- тяжка форма (наявність ускладнень з боку різних органів і систем).

**Клінічна картина.** Класичним клінічним проявом феохромоцитоми є підвищення артеріального тиску, на тлі якого з'являються гемодинамічні кризи, яким властиві раптові підвищення систолічного артеріального тиску до 200-300 мм рт.ст. і вище, які супроводжуються страхом, внутрішнім тремтінням, периферичним спазмом (синдром Рейно) або, навпаки, почервонінням обличчя, збільшеним потовиділенням, головним болем та ін. Одним з найчастіших проявів гемодинамічного кризу є тахікардія до 180 ударів на хвилину. Інколи на цьому тлі відзначається порушення серцевого ритму. Катехоламінові напади можуть спостерігатися рідко – 1 раз на кілька місяців або дуже часто – більше 20 разів на добу. Тривалість нападу може бути, як правило, від кількох хвилин до декількох годин (останнє значно рідше). Між приступами у більшості дітей, хворих на феохромоцитому, виявляється феномен ортостатичної гіпотензії. Для дітей та підлітків характерними симптомами є часті підвищення артеріального тиску, «мармуровий» малюнок шкіри, потовиділення, розлади зору, нудота, блювота, прояви гострого живота, поліурія, полідипсія, судоми. У 70-90% дітей, хворих на феохромоцитому, відзначається підвищений артеріальний тиск. При цьому частіше зустрічається постійна форма артеріальної гіпертензії, ніж пароксизмальні кризи. Безсимптомна форма феохромоцитоми виявляється в 20% випадків. Відносно рідко серед дітей зустрічається напад серцевої астми та набряк легенів, передвісником котрих може бути задишка на тлі гіпертонічного кризу, пов'язана зі збудженням центру дихання внаслідок надлишку катехоламінів. За умов феохромоцитоми у дітей напади АГ можуть провокуватися будь-якими факторами: фізичним навантаженням, пальпацією пухлини, емоційним стресом, переїданням,

наркозом, застосуванням  $\beta$ -адреноблокаторів, дефекацією та сечовиділенням, якщо пухлина локалізується в сечовому міхурі. Необхідно відзначити ускладнення феохромоцитомі:

- серцева недостатність;
- аритмії, шок на тлі АГ, зупинка кровообігу під час анестезії;
- катехоламіновий шок;
- порушення мозкового кровообігу;
- гіпертонічна енцефалопатія;
- ішемічний коліт;
- ниркова недостатність;
- аневризма аорти.

**Діагностика.** Хворі на феохромоцитому відносяться до рідкісної категорії пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які піддаються ефективному лікуванню за умов правильної та своєчасної постановки діагнозу. Однак, за літературними даними, у 30-60% випадків діагноз феохромоцитомі встановлювали після смерті. Хворі помирали, як правило, від тяжких судинних ускладнень. У дітей АГ зустрічаються значно рідше, ніж у дорослих, тому діагностика феохромоцитомі серед дитячого населення є результативнішою. Основою для подальшого обстеження хворих є наявність певних скарг та проявів, які відзначені у розділі клінічних проявів.

#### **Лабораторні дослідження**

1. Визначення концентрації катехоламінів (адреналін, норадреналін) або їх метаболітів (ванілілмигдалева та гамаванілілова кислоти) у сечі протягом доби, або протягом трьох годин після початку гіпертонічного кризу. Метод має недоліки, а тому може бути малоспецифічним. Його діагностична цінність залежить від того, скільки рідини випила дитина та скільки часу у неї не було сечовипускання, які препарати вона приймала (алкалоїди раувольфії, метилдофи), чи були у неї фізичні та емоційні навантаження безпосередньо перед кризою.

2. Визначення вільних катехоламінів у плазмі. Метод є досить ненадійним, тому що катехоламіни дуже швидко руйнуються (протягом 10-15 секунд). Також на підвищення катехоламінів впливає фізичне навантаження, ацидоз, залишкова вага, тривожний стан, який майже завжди спостерігається серед дітей перед забором крові. Тому дослідження необхідно проводити на момент інтенсивного пухлинного викиду, який не завжди можна залучити, а перед забором матеріалу хворий повинен знаходитися у спокої протягом 30 хвилин.

3. Визначення загальної концентрації метанефринів (метанефрину та норметанефрину) у плазмі та кон'югованих метанефринів у сечі. Цей метод є найнадійнішим у діагностиці феохромоцитомі. Навіть на тлі невисокого рівня катехоламінів у плазмі рівень метанефринів при даному захворюванні значно підвищений. За умов феохромоцитомі метанефрини у великій кількості синтезуються в пухлині, а потім викидаються у кров. Ця фракція є досить стійкою протягом 24 годин, тому цей метод є патогномонічним та основним диференційно-діагностичним критерієм серед хворих на феохромоцитому (верифікація до 98%).



4. Провокаційні тести. Проби з гістаміном, глюкагоном, фізичним навантаженням як провокаційні в дитячому віці останнім часом не застосовуються, тому що мають певну кількість гемодинамічних ускладнень.

5. Тропафеновий тест. Двічі, через кожних 15 хвилин, у лежачому стані вимірюють АТ, потім протягом 5-10 хвилин повільно вводять розчин тропafenу в розрахунку 3 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла у 5% розчині глюкози. Далі щохвилино, протягом 5 хвилин, вимірюють АТ. У хворих з феохромоцитомою АТ знижується більше ніж на 40/25 мм рт.ст. За умов артеріальної гіпертензії іншої етіології АТ не знижується або знижується несуттєво. У ході тесту можливий ортостатичний колапс, у зв'язку з чим проба проводиться тільки у горизонтальному положенні хворого та за умов артеріального тиску не нижче 160/100 мм рт.ст.

Топічна діагностика. Локалізація феохромоцитоми наднирників зазвичай виявляється методом КТ або МРТ (90-96%). За умов УЗД пухлина наднирників виявляється як гіпоехогенне утворення, але у більшості випадків при цьому дослідженні феохромоцитому практично не можна визначити. Топічна діагностика феохромоцитом серед дітей не має особливих відмінностей відносно дорослих, однак методом вибору для дітей є МТР за рахунок відсутності випромінювання. Найбільшими труднощами є діагностика позанаднирникових хроматофінних пухлин. На сьогодні додатковим методом діагностики нетипової локалізації пухлини, рецидиву та метастазів феохромоцитоми є сцинтиграфія з метайодбензилгуанідіном (МЙБГ). Ця речовина накопичується хроматофінними клітинами та приймає участь у синтезі катехоламінів. Незмінена тканина наднирників рідко поглинає мета-<sup>131</sup>I-бензилгуанідін, але його поглинає 90% феохромоцитом.

Молекулярно-генетична діагностика. Генетичне обстеження рекомендовано проводити дітям за наявності спадкового сімейного анамнезу починаючи з п'ятирічного віку.

**Диференційна діагностика.** З тих причин, що феохромоцитомою має різноманітні клінічні прояви, необхідно проводити диференційну діагностику із захворюваннями, у симпатокомплекс яких входить синдром АГ:

- ниркова недостатність,
- тиреотоксикоз,
- захворювання ЦНС (вегетативні дисфункції, астеноневротичні стани, психози, дієнцефальний синдром, епілепсія, черепно-мозкова травма, запальні процеси головного мозку, нейробластома, гангліоневрома та ін.),
- гіпоглікемічні стани,
- наркоманія, зловживання кофеїном,
- вживання лікарських препаратів (β-адреноміметики, атропін, деконгестанти, інгібітори MAO, синдром відміни клонідину),
- нейрофіброматоз,
- карциноїд,
- гормонально активні та гормонально неактивні пухлини наднирників і позанаднирників нехроматофінного походження,

- отруєння свинцем.

**Лікування.** Найефективніший метод лікування феохромоцитомою – її радикальне хірургічне видалення. Об'єм оперативного втручання залежить від локалізації пухлини – одно- чи двосторонньої та, відповідно, проводиться одностороння або тотальна адреналектомія. Оскільки під час операційного втручання є велика загроза виникнення катехоламінової кризи, необхідно приділяти особливу увагу передопераційній підготовці хворого. Як правило, вона проводиться після встановлення діагнозу тривалістю від кількох днів до декількох тижнів, залежно від форми, перебігу захворювання та наявності ускладнень пухлини. Медикаментозну передопераційну підготовку починають з призначення  $\beta$ -адреноблокаторів (пропранолол, празозин; феноксибензамін) в 1-2 прийоми, доза препарату підбирається за гіпотензивним ефектом. За наявності у хворого тахікардії та аритмії, поряд з  $\beta$ -адреноблокаторами, до терапії підключають  $\beta$ -адреноблокатори (анаприлін, атенолол, корвітол). Але призначення останніх можливе лише після отримання  $\beta$ -блокуючого ефекту. В протилежному випадку можна отримати погіршення перебігу кризової гіпертензії за рахунок нівелювання  $\beta_2$ -дилатуючого ефекту адреналіну. Обов'язково до передопераційних заходів необхідно включити щадний ліжковий режим, психологічний спокій, нормалізувати сон, за необхідності, за допомогою седативних препаратів. Останнім часом успіху набуває лікування метастазів феохромоцитомою або її позанаднирникових форм за допомогою радіопрепарату мета-<sup>131</sup>I-бензилгуанідину. Велика кількість праць присвячена ефективному лікуванню хворих з віддаленими метастазами хроматофінних пухлин препаратами  $\alpha$ -метилпаратирозину.

Після проведення тотальної адреналектомії у хворих буває наднирникова недостатність. Такі пацієнти потребують замісної терапії кортикостероїдами протягом всього життя. Препарати гідрокортизону призначають в перші години після операції в/в по 25-50 мг кожні 4-6 годин протягом 2-3 діб, залежно від стану хворого, потім протягом тижня поступово переходять на прийом гідрокортизону per os постійно з остаточною добовою дозою 20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Щоб запобігти сільвтрачаючого компоненту, за необхідності, до вищевказаної терапії потрібно додавати мінералокортикоїди (флудрокортизон 0,05-0,1 мг на добу).

### **Невідкладна терапія адреналової кризи**

Після встановлення діагнозу "феохромоцитомна криза" необхідно:

1. Розпочати внутрішньовенне струминне введення  $\alpha$ -адреноблокаторів: фентоламін (реджитин) - 5 мг (1 мл 0,5% розчину) або тропafen - 20-40 мг (1-2 мл 1-2 % розчину) кожні 5 хв до нормалізації артеріального тиску, а потім внутрішньом'язово кожні 2-3 год. У разі стійкої нормалізації артеріального тиску переходять на пероральне вживання фентоламіну по 0,025-0,05 мг кожні 4-6 год. Можна вводити внутрішньовенно струминно також лабетолол ( $\alpha$ - і  $\beta$ -адреноблокатор) - по 20-80 мг на 5% розчині глюкози кожні 10 хв до нормалізації артеріального тиску.

2. За відсутності  $\alpha$ -адреноблокаторів можна застосувати натрію нітропрусид - по 50 мг у 250 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенно краплинно: спочатку 5 крапель

за 1 хв, а потім поступово збільшувати до 7-15 крапель (під контролем артеріального тиску!).

3. У разі тахікардії вводять  $\beta$ -адреноблокатори: пропранолол (анаприлін, обзидан) - внутрішньовенно повільно до 10 мл 0,25% розчину на ізотонічному розчині натрію хлориду. За відсутності ефекту інфузію можна повторити (бажано під контролем ЕКГ).

#### Критерії ефективності лікування

Критеріями адекватної передопераційної підготовки є нормалізація АТ з відсутністю катехоламінових криз, зменшення різниці систолічного АТ за умов ортостатичної проби, а також наявність позитивної динаміки за даними ЕКГ та ехоКГ. У випадку радикального хірургічного лікування феохромоцитом та її метастазів у післяопераційний період та у віддалені строки у хворого відсутній синдром АГ та катехоламічні кризи. Лабораторні показники катехоламінів та метанефринів знаходяться в межах нормальних величин. При скануванні з міченими радіоактивними ізотопами  $^{131}\text{I}$  його накопичення в організмі відсутнє. Адекватність замісної терапії глюко- та мінералокортикоїдами оцінюється, відповідно, за рівнем АКТГ та електролітів крові.

#### Реабілітація

Хворі після проведення радикального лікування повинні дотримувались здорового способу життя: харчування повноцінне, збалансоване за вмістом білків, жирів та вуглеводів, з обов'язковим призначенням вітамінів та мікроелементів; повинно бути достатньо часу для відпочинку на свіжому повітрі та сну. Потрібно слідкувати, щоб фізичні навантаження були дозованими. Діти шкільного віку звільняються від фізичної культури або відвідують спецгрупу з фізкультури, мають право на один вільний день на тиждень під час навчального року.

Під час вибору санаторно-курортного лікування перевагу потрібно надавати місцевості з помірними кліматичними умовами, без надмірної інсоляції. За умов ефективного лікування та подальшої адекватної замісної терапії соціальна адаптація хворих задовільна.

#### Профілактика

Хворі після видалення феохромоцитом повинні перебувати на диспансерному обліку протягом всього життя для раннього виявлення рецидиву захворювання.

Диспансерний огляд всіх спеціалістів з всебічним лабораторним обстеженням (загальні аналізи, катехоламіни, метанефрини, біохімічні показники крові) необхідно проводити 1 раз на рік.

У разі злякисного процесу проводиться сканування з міченими радіоактивними ізотопами  $^{131}\text{I}$  1 раз на 6-12 місяців протягом 5-8 років. При виявленні метастазів необхідне призначення відповідних курсів лікування.

**Зміни ротової порожнини при феохромоцитомі.** У осіб з високою активністю мозкового шару наднирників має місце темно-жовте забарвлення коронок зубів, що на жувальних поверхнях набуває червонуватий відтінок.

## VI. Матеріали для самопідготовки

### А. Питання, що підлягають самостійному вивченню:

- Захворювання наднирників.
- Визначення. Етіологія. Патогенез.
- Класифікація. Клініка. Діагностика.
- Принципи лікування.
- Перебіг. Ускладнення. Прогноз. Профілактика.
- Особливості лікарської тактики під час стоматологічних втручань у хворих із захворюваннями наднирників.

### Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь

#### Завдання 1

За біохімічною структурою андрогени належать до такої групи:

- А. білки;
- В. поліпептиди;
- С. стероїди;**
- Д. глюкوپептиди;
- Е. похідні амінокислот.

#### Завдання 2

Визначте ендокринне захворювання, яке супроводжується гірсутизмом:

- А. нецукровий діабет;**
- В. первинний альдостеронізм;
- С. хромафінома;
- Д. хвороба Аддісона;
- Е. глюкостерома;

#### Завдання 3

Визначте гормони мозкового шару надниркових залоз:

- А. кортизол;
- В. адреналін та норадреналін;**
- С. альдостерон;
- Д. андростерон, естрогени;
- Е. дезоксикортикостерон.

#### Завдання 4

Визначте ендокринне захворювання, яке завжди супроводжується зменшенням маси тіла:

- А. інсулома;
- В. гіперпаратиреоз;
- С. гіпотиреоз;
- Д. хвороба Аддісона;**

Е. цукровий діабет типу

**В. Вирішіть декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми**

**Задача 1**

Хвора Б., 30 років, скаржиться на різку загальну слабкість, втрату апетиту, нудоту, блювання, втрату маси тіла (7 кг за 3 міс), постійне нервово напруження. Вважає себе хворою близько 6 міс, коли з'явилася загальна слабкість. Лікувалася в гастроентерологічному відділенні, захворювання прогресувало. Об'єктивно: хвора зі зниженою масою тіла, є ділянки гіперпігментації в складках шкіри та грудних кружальцях молочних залоз. У легенях без змін. Тони серця приглушені. Пульс - 80 за 1 хв. Артеріальний тиск – 90/60 мм рт.ст. Розлита болючість під час пальпації живота, печінка біля краю ребрової дуги. Випорожнення 3-4 рази на добу.

1. Визначте попередній діагноз:

- А. хвороба Аддісона;**
- В. хронічний гастроентерит у стадії загострення;
- С. вторинний гіпокортицизм;
- Д. хронічний рецидивуючий панкреатит;
- Е. невротична анорексія.

2. Яке дослідження варто провести?

- А. ФЕГДС
- В. ЕХО-КС
- С. визначення вмісту кортизолу і кортикотропіну у плазмі крові, екскреції 11-ОКС, 17-ОКС, 17-КС із сечею за добу.**
- Д. Визначення вмісту катехоламінів в крові;
- Е. МРТ головного мозку.

3. Яке лікування доцільно призначити хворій?

- А. замісна терапія катехоламінами
- В. замісна терапія глюко- та мінералокортикоїдами**
- С. хірургічне видалення наднирників.
- Д. лікування радіоактивним йодом;
- Е. всі варіанти вірні

**Задача 2**

Хворий М., 46 років, який поступив до стаціонару з нападом ниркової кольки, під час інструментального обстеження хворий знепритомнів. Артеріальний тиск знизився до 40/20 мм рт.ст. В анамнезі тривале (6 років) приймання глюкокортикоїди у зв'язку з тим, що хворіє на ревматоїдний артрит. В останні 3 дні глюкокортикоїди не приймає. Об'єктивно: загальмований, шкіра звичайного кольору, нормальної вологості, тони серця глухі, пульс 100 за 1 хв, слабкого наповнення, ритмічний. Легені та органи черевної порожнини без особливостей. Суглоби кінцівок деформовані, припухлості та почервоніння немає. Рівень глюкози в крові - 3,0 ммоль/л, натрію - 117 ммоль/л, калію - 6,0 ммоль/л.

1. Встановіть попередній діагноз:

- А. гостра надниркова недостатність;**

- В. кардіогенний шок;
  - С. адреналова криза;
  - Д. гіповолевмічний шок;
  - Е. гіпоглікемічна кома.
2. Чим імовірно зумовлено розвиток захворювання?
- А. загостренням сечокам'яної хвороби
  - В. відміна глюкокортикоїдів**
  - С. жодного вірного варіанту
  - Д. загострення рематоїдного артрити
  - Е. розвитком гіпоглікемії
3. Яка найдоцільніша тактика лікування?
- А. замісна терапія гормонами наднирників в умовах реанімації**
  - В. видалення наднирників
  - С. гемодіаліз
  - Д. замісна терапія інсуліном
  - Е. всі варіанти вірні

### Задача 3

Хвора С., 48 років, звернулася до лікаря зі скаргами на різку загальну слабкість, втрату апетиту, нудоту, блювання, зниження маси тіла (10 кг за 5 міс.). Вважає себе хворою близько 6 міс. В анамнезі грип, хронічний запальний процес у легенях. Об'єктивно: астеничної будови тіла (зріст 160 см, маса тіла 48 кг), шкіра суха, з ділянками гіперпигментації в складках. Тони серця не звучні. Пульс - 88 за 1 хв. Артеріальний тиск – 90/50 мм рт.ст. Розлитий біль під час пальпації живота, печінка біля краю ребрової дуги. Щитоподібна залоза ІА ст., ущільнена, не болюча. Випорожнення 4-5 разів на добу. У крові: рівень тиреотропіну відповідає нормі, кортикотропіну - підвищений; глюкози в крові - 3,0 ммоль/л; калію - 6,0 ммоль/л.

1. Встановіть попередній діагноз:
- А. хронічний рецидивуючий панкреатит;
  - В. гіпотиреоз;
  - С. вторинний гіпокортицизм;
  - Д. хвороба Аддісона;**
  - Е. невротична анорексія.
2. Визначте, які препарати доцільно призначити хворій:
- А. глюко- та мінералокортикоїди;**
  - В. глюкокортикоїди та тиреостатики;
  - С. анаболічні стероїди та інсулінотерапію;
  - Д. тироксин і глюкокортикоїди;
  - Е. нестероїдні протизапальні та тироксин.
3. Яке дослідження дозволить остаточно верифікувати діагноз?
- А. ФЕГДС
  - В. ЕХО-КС
  - С. визначення вмісту кортизолу у плазмі крові, екскреції 11-ОКС, 17-ОКС, 17-КС із сечею за добу.**
  - Д. Визначення вмісту катехоламінів в крові;
  - Е. МРТ головного мозку.

#### Задача 4

Хвора М, 32 років, скаржиться на слабкість у м'язах, періодичні судоми, напади різкої загальної слабкості, поліурію, ніктурію, підвищення артеріального тиску. Хворіє впродовж 8 міс. Об'єктивно: правильної статури, задовільного харчування, шкіра нормальної вологості та кольору. Легені та органи черевної порожнини без особливостей. Тони серця приглушені, акцент II тону над аортою, артеріальний тиск – 170/100 мм рт.ст., набряків немає. У крові рівень калію - 2,9 ммоль/л, натрію - 160 ммоль/л. У загальному аналізі сечі: лужна реакція, протеїнурія, гіпоізостенурія. При комп'юетній томографії в лівому наднирнику визначається пухлинне утворення.

1. Визначте імовірний діагноз:
  - A. синдром Конна;**
  - В. гіпертонічна хвороба;
  - С. нефротичний синдром;
  - Д. хвороба Іценка-Кушинга;
  - Е. феохромоцитома.
2. Яке дослідження доцільно провести для верифікації захворювання?
  - А. ФЕГДС
  - В. ЕХО-КС
  - С. визначення вмісту альдостерону та реніну в крові.**
  - Д. Визначення вмісту катехоламінів в крові;
  - Е. дослідження рівня катехоламінів в плазмі крові.
3. Оберіть найдоцільнішу тактику лікування.
  - А. призначення глюко- та мінералокортикоїдів;
  - В. призначення глюкокортикоїдів та тиреостатиків;
  - С. хірургічне видалення пухлини;**
  - Д. тироксин і глюкокортикоїди;
  - Е. призначення верошпирону.

#### VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)

Реферат за темою: "Диференційний діагноз невідкладних станів при захворюваннях наднирників".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 10. ХВОРОБИ ГІПОФІЗА. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

### **I. Актуальність теми**

Гіпоталамічна ділянка є інтегратором вегетативних та ендокринних функцій. Їй належить провідна роль у збереженні гомеостазу. Безпосередньо з гіпоталамусом пов'язаний гіпофіз. Його тропні гормони регулюють діяльність периферійних ендокринних залоз. Ураження гіпофіза та гіпоталамуса проявляється поліморфною симптоматикою.

Патологія росту та статевого розвитку є наслідком хромосомних аномалій, генної патології, уражень залоз внутрішньої секреції, соматичних хронічних захворювань, а також негативного зовнішнього та соціального впливу, що зумовлює клінічний варіант перебігу хвороби.

Рання діагностика природжених вад статевого диференціювання та змін ендокринної секреції статевих залоз дозволяє своєчасно призначити замісну гормональну терапію, провести необхідну хірургічну корекцію, а також у багатьох випадках відновити репродуктивну функцію людини.

**II. Мета навчання** поглибити знання різних клінічних форм та особливостей перебігу захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи та засвоїти сучасні методи діагностики та лікування.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- визначати попередній клінічний діагноз акромегалії, гігантізму, нанізму, хвороби Іценка-Кушинга, гіпопітуїтаризму, нецукрового діабету;
- оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубо-щелепної системи на виникнення і перебіг патології гіпоталам-гіпофізарної системи;
- визначитися у ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці патології гіпоталамо-гіпофізарної системи.

#### **Знати:**

- етіологію, патогенез, клініку, діагностику, принципи лікування акромегалії та гігантізму, зміни ротової порожнини;
- етіологію, патогенез, клініку, діагностику, принципи лікування нанізму;
- етіологію, патогенез, клініку, діагностику, принципи лікування хвороби Іценка-Кушинга, зміни ротової порожнини;
- етіологію, патогенез, клініку, діагностику, принципи лікування гіпопітуїтаризму, зміни ротової порожнини;
- етіологію, патогенез, клініку, діагностику, принципи лікування нецукрового діабету, зміни ротової порожнини.



### **Оволодіти:**

– визначати попередній синдромний діагноз при патології гіпоталамо-гіпофізарної системи, тактику лікаря-стоматолога при підозрі на захворювання гіпофіза.

### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих на патологію гіпофіза з ретельним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування. Проводиться тестування, підсумкове оцінювання знань та навичок студентів.

### **V. Зміст теми**

- Хвороби гіпофіза, клінічні форми.
- Акремегалія. Клінічні ознаки. Діагностика. Принципи лікування.
- Гігантизм. Характерні ознаки. Діагностика, перебіг. Принципи лікування.
- Нанізм. Характерні ознаки. Діагностика, перебіг. Принципи лікування.
- Хвороба Іценко-Кушинга. Характерні ознаки. Діагностика, перебіг. Ускладнення. Принципи лікування.
- Гіпопітуїтаризм. Характерні ознаки. Діагностика, перебіг. Ускладнення. Принципи лікування.
- Нецукровий діабет. Характерні ознаки. Діагностика, перебіг. Ускладнення. Принципи лікування.

**Соматотропна недостатність (гіпофізарний нанізм, гіпопітуїтарна карликовість).** Симптомокомплекс затримки росту внаслідок нестачі соматотропіну.

Етіологія. Генетичні порушення, пологова травма, нейроінфекції.

Клінічні прояви. Затримка росту з 2-5 літнього віку, блідість, сухість, жовтуватий відтінок шкіри, затримка статевого розвитку без інтелектуальних порушень. При поєднанні з гіпотиреозом – брадикардія, одутлість. Можливі гіпоглікемії при поєднанні з гіпокортицизмом.

Діагноз. Клінічні ознаки. Встановлення факту відставання у рості з використанням спеціальних таблиць, зменшення у плазмі крові соматотропіну, соматомедіну, інсуліноподібного фактора росту.

Диференційний діагноз здійснюють із гормонально залежними формами низькорослості: гіпоталамічний нанізм, гіпотиреоїдний нанізм, гіпогонадизм, передчасне статеве дозрівання, природжена дисфункція кори надниркових залоз, хвороба та синдром Іценка-Кушінга, хронічно некомпенсований цукровий діабет I типу з розвитком синдрому Моріака; а також із гормонально незалежними формами: природжені та набуті захворювання зі станами мальабсорбції, хронічної анемії, гіпоксії, ниркової, печінкової недостатності. Низькорослість є також виявом синдрому Шерешевського-Тернера, ахондроплазії. Причиною низькорослості може бути природжена нечутливість рецепторів до соматотропіну.

Лікування. Замісна терапія препаратами генно-інженерного людського соматотропіну.

### Акромегалія

<b>Етіологія та патогенез</b>	Аденома гіпофіза (соматотропінома)	Патологія гіпофаламуса	Гіперпродукція інсуліноподібного фактору росту	Ектопічна секреція СТГ внутрішніми органами	Підвищена чутливість до СТГ периферійних тканин
<b>Клініка</b>	Укрупнення рис обличчя, долонь, стоп, збільшення внутрішніх органів		Діастема	Прогнатизм	Зменшення гостроти зору, бітемпоральна геміанопсія
<b>Лікування</b>	Бромкриптин 2,5-10мг/дб, каберголін 0,5мг двічі на тиждень, октреотід (аналог соматостатину)		Трансфеноїдальна аденомектомія		Селективна протонотерапія гіпофіза

### Хвороба Іценка-Кушинга

<b>Етіологія</b>	Інфекції ЦНС	Інтоксикації	ЧМТ	Пологи	Кортикотропінома	С-м «порожнього» турецького сідла
<b>Патогенез</b>	Підвищення секреції кортиколіберіну та/або АКТГ		Підвищення стероїдогенезу			Клініка гіперкортицизму
	Астено-невротичний синдром		Гіпертензій ний синдром	Остеопоротичний синдром		
<b>Клініка</b>	Статеві розлади (дисменорея, імпотенція, інфертильність)		Порушення вуглеводного обміну		Дерматологічний синдром (матронізм, стрії, акне)	
<b>Лікування</b>	Медикаментозна терапія (міготан 8-10г/дб, 250-300г на курс лікування), бромкриптин 2,5-5мг 2р/дб, каберголін 1-2мг двічі на тиждень, остеопороз – препарати кальцію, стероїдний діабет - інсулінотерапія		Трансфеноїдальна аденомектомія, деструкція наднирників		Селективна протонотерапія гіпофіза	

## Гіпопітуїтаризм

<b>Етіологія</b>	Пухлини гіпофіза (хромофори, базофільні, еозинофільні аденоми)	Інфекційні процеси (туберкульоз, грип, інші вірусні інфекції, менінгоенцефаліти, синусити тощо)	Хірургічні втручання з приводу пухлин головного мозку або після кріодеструкції аденом гіпофіза, черепно-мозкових травм, крововиливів	Ускладнені пологи (сильні кровотечі, післяпологовий сепсис, септична емболія судин аденогіпофіза)	Гранулематозні захворювання (саркоїдоз, сифіліс, гемохроматоз); аутоімунний гіпофізит	Опромінення гіпоталамічної гіпофізарної області	Синдром «порожнього» турецького сідла	Синдром мальабсорбції, хронічної печінкової недостатності, нервової анорексії	Уроджена аплазія або гіпоплазія гіпофіза	
<b>Патогенез</b>	Недостатність секреції гормонів передньої долі гіпофізу при первинному (руйнування тканини гіпофізу) або вторинному (ураження гіпоталамічної ділянки) процесі									
<b>Клініка</b>	Полігландулярна ендокринна недостатність та прояви ураження нервової системи	Прогресуюче зниження маси тіла з розвитком кахексії	Передчасне старіння; колапси	Розвиток недостатності периферійних ендокринних залоз (спочатку страждає гонадотропна та соматотропна функції, потім приєднується недостатність ТТГ, АКТГ, ПІЛ)					Дефіцит пролактину: зникнення молока в періоді лактації, атрофія молочних залоз	Дефіцит ТГ: вторинний гіпотиреоз
	Дефіцит АКТГ: вторинний гіпокортицизм	Дефіцит ГТГ: вторинний гіпогонадізм	Дефіцит СТГ: зниження маси тіла, м'язова атрофія, депресивні стани		Дефіцит АДГ: нецукровий діабет					
<b>Лікування</b>	Усунення причини розвитку захворювання (якщо це можливо)		Замісна гормональна терапія (в залежності від певних проявів)		Симптоматична терапія полігландулярної недостатності					

### Нецукровий діабет

<b>Етіологія</b>	Нейрогенний НД – порушення синтезу, транспортування та вивільнення вазопресину	Нефрогенний НД – нечутливість нирок до вазопресину	Діпсогоенний НД – селективний дефект осморегуляції відчуття спраги
<b>Патогенез</b>	Недостатність вазопресину призводить до зниження концентраційної функції нирок (поліурія і полідipsія)		
<b>Клініка</b>	Прояви, зумовлені дефіцитом вазопресину (спрага і поліурія)	Прояви, зумовлені ушкодженням гіпоталамо-гіпофізарної системи	Прояви, зумовлені дегідратацією
<b>Лікування</b>	Етіологічне лікування (якщо це можливо)	Замісна гормональна терапія (десмопресин)	При збереженій секреції вазопресину – стимулятори його синтезу (хлорпропамід, карбамазепін, гідрохлортіазид, індометацин, ібупрофен)

### **Зміни ротової порожнини при акромегалії**

При акромегалії відзначається збільшення нижньої щелепи (прогнатизм), збільшуються риси обличчя, губи товщають, язик збільшений (макроглюсія). Розростання язичка і голосових зв'язок, що супроводжується зниженням тембру голосу. Зміни в порожнині рота найбільш яскраво виражаються у збільшенні язика, його гіпертрофовані сосочки, він насилу вміщається в роті, мова утруднена, вимова звуків невиразна. Нерідко на язиці з'являються складки та борозни. За рахунок потовщення губ у хворих відзначається макрохейлит, губи різко видаються вперед. Слизова оболонка порожнини рота потовщується, стає щільною на дотик, в складку не збирається, блідо рожевого кольору, має місце гіперплазія кінцевих відділів вивідних проток слинних залоз, відзначається гіпертрофія гранул Фордайса. Характерним симптомом є гіперплазія ясен, нерідко десна покриває всю коронкову частину зубів, і при відсутності ознак запалення клінічна картина нагадує фіброматоз ясен.

### **Зміни ротової порожнини при гіпопітуїтаризме**

Слизова оболонка порожнини рота у хворих гіпопітуїтаризмом стоншена, суха, блідо-рожевого кольору, легко ранима. При порушенні прикусу виявляється мацерація в області кутків рота і кандидозні заїди.

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **А. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Визначте етіологію акромегалії.

Визначте патогенез хвороби Іценка-Кушинга.

Визначте діагностичне значення функціональних проб при захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Визначте принципи лікування патології гіпоталамо-гіпофізарної системи.

### **Тести II рівня:**

1. Надлишок якого гормону буде виявлено при акромегалії?

- A. СТГ;
- B. ТТГ;
- C. АКТГ;
- D. ФГ;
- E. ЛГ.

2. Який рівень відносної щільності сечі буде характерний для хворого з нецукровим діабетом:

- A. **1000-1003;**
- B. 1005-1010;
- C. 1010-1015;
- D. 1020-1025;
- E. 1030-1040.

## Задачі

**Задача 1.** Хворий, 34 років, скаржиться на головний біль, підвищену пітливість, періодичне серцебиття, підвищення артеріального тиску, різке збільшення маси тіла (30 кг за 2 роки), зниження статевої функції. У сім'ї огрядних родичів немає. Вважає себе хворим впродовж 2 років після перенесеного грипу. Об'єктивно: зріст 165 см, маса тіла 130 кг, розподіл жирової клітковини рівномірний. На стегнах, животі визначають численні рожеві тонкі стрії. Шкіра підвищеної вологості. Артеріальний тиск асиметричний – 190/100 мм рт.ст. на лівій і 160/90 мм рт.ст. на праїй руці. Вторинні статеві ознаки збережені. Щитоподібна залоза не збільшена. Визначіть імовірний діагноз:

- A. гіпоталамічне ожиріння;
- B. аліментарно-конституційне ожиріння;
- C. хвороба Іценка-Кушинга;
- D. феохромоцитома;
- E. синдром Іценка-Кушинга.

**Задача 2.** До хворої Т. з порушенням серцевого ритму в кардіологічне відділення запрошено на консультацію ендокринолога. З анамнезу відомо, що 3 місяці тому хвора народила доношену дитину. У післяпологовий період була сильна кровотеча, надалі турбували загальна слабкість, кволість. Лактації немає. Наростала блідість, з'явилися профузні проноси. Госпіталізована в гастроентерологічне відділення, де з'явилося порушення серцевого ритму. Під час огляду: хвора бліда, шкіра суха, жовтувата, набрякла, холодна на дотик. Мова в'яла, язик збільшений. Артеріальний тиск - 60/40 мм рт.ст., брадикардія, аритмія. Визначіть імовірний діагноз:

- A. післяпологовий гіпопітуїтаризм;
- B. первинний гіпотиреоз;
- C. первинний гіпогонадизм;
- D. первинний гіпокортицизм;
- E. міокардит.

**Задача 3.** Хвора М., 30 років, скаржиться на постійний головний біль, порушення зору, огрубіння рис обличчя, збільшення в розмірах кистей та стоп, біль у суглобах, відсутність менструацій. Вважає себе хворою впродовж 2 років після пологів. До лікаря не зверталася.

Об'єктивно: риси обличчя грубі, вперед виступає нижня щелепа. Шкіра сальна, груба. Щитоподібна залоза ІБ ст. Артеріальний тиск - 160/90 мм рт.ст., пульс - 80 за 1 хв. Тони серця ритмічні, приглушені, живіт м'який, не болючий. Печінка на 2 см виступає з-під краю ребрової дуги. У крові: рівень соматотропіну збільшений, кортикотропіну, тиреотропіну - нормальний, фолітропіну та лютропіну - зменшений. На рентгенограмі черепа: ознаки гіпертензії та остеопорозу турецького сідла.

Визначіть імовірний діагноз:

- A. акромегалія;
- B. пахідермоперіостоз;
- C. хвороба Іценка-Кушинга;
- D. гіпоталамічний синдром;
- E. синдром Шихана.

**Задача 4.** Хвора, 30 років, скаржиться на постійний головний біль, виражену загальну слабкість, збільшення маси тіла, порушення менструального циклу, підвищене оволосіння тіла. Хворіє 2 роки, до лікаря не зверталася. Під час огляду: зріст 160 см, маса тіла 90 кг, розподіл жирової клітковини нерівномірний, переважно на обличчі, шиї, грудній клітці, животі. Шкіра суха, бліда, широкі червоні стрії на грудях, животі, стегнах, гіпертрихоз.

Артеріальний тиск - 180/100 мм рт.ст., симетричний. Рівень глюкози в крові натще - 7 ммоль/л, у сечі рівні 17-ОКС, 17-КС підвищені. Глюкозурія відсутня. На рентгенограмі черепа: остеопороз стінки турецького сідла. Сформулюйте клінічний діагноз.

**Еталон відповіді:** Хвороба Іценка-Кушинга, ожиріння II ступеня.

#### Диференціальна діагностика нецукрового діабету

Показник	Психогенна полідипсія	Нецукровий діабет	
		нефрогенний	нейрогенний
Анамнез	Поступовий початок після стресу	Спадковість; гіпокаліємія, гіперкальціємія, приймання літію карбонату, доксицикліну	Початок гострий. Операція на мозку пухлина або інша патологія гіпофіза чи гіпоталамуса, ЧМТ
Ознаки дегідратації	Відсутні	Можуть бути	Можуть бути
Осмоляльність плазми крові і сечі	Підвищена осмоляльність плазми і сечі	Осмоляльність сечі нижча, ніж така плазми	
Тест на дегідратацію	Осмоляльність сечі вища, ніж така плазми. Питома густина сечі більша ніж 1005	Осмоляльність сечі низька (менша ніж 200 мосм/л). Питома густина сечі менша ніж 1005	
Тест з уведенням вазопресину	Осмоляльність сечі зростає	Осмоляльність сечі незмінна	Осмоляльність сечі зростає
Рівень вазопресину в плазмі	Нормальний або підвищений	Нормальний або підвищений	Низький або відсутній

**Задача 1.** Хворий П., 20 років, скаржиться на головний біль, значну загальну слабкість, втрату маси тіла, часте безболісне сечовипускання до 20 разів на добу, сухість у роті, спрагу (випиває за день 15-20 л рідини). Захворів 2 міс тому після грипу.

Об'єктивно: зріст 180 см, маса тіла 57 кг. Шкіра суха, бліда, тургор знижений. Артеріальний тиск – 90/60 мм рт.ст., пульс - 100 за 1 хв. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт не болючий. У крові: глюкоза натще - 5,3 ммоль/л, після навантаження - 7,0 ммоль/л. Сеча: добовий диурез - 15 л, питома густина - 1000 - 1003, цукор і білок не визначаються. Виберіть імовірний діагноз:

- A. **нецукровий діабет;**
- B. цукровий діабет;
- C. хронічна надниркова недостатність;
- D. хронічна ниркова недостатність;
- E. хронічний пієлонефрит.

**Задача 2.** Напередодні літньої сесії до лікаря звернувся 23 річний студент університету зі скаргами на швидку втомлюваність, свербіж та сухість шкіри, що значно посилюються після плавання в басейні. Під час огляду: гіперстенічної статури, зріст 175 см, маса тіла 95 кг. Шкіра на дотик суха. Щитоподібна залоза не збільшена. Пульс 62 за 1 хв, зменшена звучність тонів серця, спостерігається симетрична в'ялість сухожилкових рефлексів. Рівень холестерину плазми крові - 6,8 ммоль/л, глюкози капілярної крові через 2 год після вживання 75 г глюкози - 6,2 ммоль/л. Вміст тиреотропіну плазми крові -10,92 мкОД/мл. Встановіть діагноз.

**Еталон відповіді:** Гіпотеріоз. Ожиріння I класу.

## **VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Диференційний діагноз захворювань гіпофізу".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.



## **ТЕМА 11. РОЛЬ ЛІКАРЯ - СТОМАТОЛОГА В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ.**

### **I. Актуальність теми**

Роль ендокринних порушень в етіології та патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота настільки велика, що О. І. Рибаківим виділені при них окремі нозологічні форми ураження язика, ясен, губ. За даними різних авторів, частота уражень слизової оболонки порожнини рота, язика і губ при ендокринних порушеннях коливається від 2 до 80%.

**II. Мета навчання** освоїти диференціально-діагностичні ознаки змін язика і слизової оболонки ротової порожнини при захворюваннях ендокринної системи та порушеннях обміну речовин.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- визначати основні прояви ендокринної патології в ротовій порожнині;
- визначитися у ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці патології ендокринної системи.

#### **Знати:**

- зміни ротової порожнини при цукровому діабеті;
- зміни ротової порожнини при патології щитоподібної залози;
- зміни ротової порожнини при патології наднирників;
- зміни ротової порожнини при патології гіпофізу.

#### **Оволодіти:**

–принципами диференційного діагнозу змін язика і слизової оболонки ротової порожнини при захворюваннях ендокринної системи та порушеннях обміну речовин.

### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих зі змінами в ротовій порожнині, які мають патологію ендокринної системи, проводиться диференційна діагностика, визначається план лікування. Проводиться тестування, підсумкове оцінювання знань та навичок студентів.

### **V. Зміст теми**

- Зміни ротової порожнини при цукровому діабеті;
- Зміни ротової порожнини при патології щитоподібної залози;
- Зміни ротової порожнини при патології наднирників;
- Зміни ротової порожнини при патології гіпофізу.

## **Зміни ротової порожнини при порушеннях функції статевих залоз**

Найбільш частою формою прояву в порожнині рота ендокринних порушень є катаральний стоматит, при ураженні ясен - катаральний гінгівіт. Ця форма захворювання слизової оболонки порожнини рота найбільш часто зустрічається при різних дисфункціях статевих залоз. Під впливом естрогенних гормонів нерідко можна відзначити зміну епітелію слизової оболонки порожнини рота протягом усього менструального циклу. Відмічені гінгівіти в період статевого дозрівання, при вагітності, менопаузі. У літературі зустрічаються терміни, які відображають взаємозв'язок гормональних порушень і стану слизової оболонки порожнини рота. Так, гінгівіти при ендокринних порушеннях називаються гормональними. У підлітків ураження ясен з характерною локалізацією в області фронтальних зубів називаються ювенільним гінгівітом.

Відома залежність стану слизової оболонки порожнини рота від стану статевих залоз, особливо при їх дисфункції. Індукована (хірургічний, променева) кастрація часто призводить до запальних процесів в слизовій оболонці ясен, явищам її атрофії, остеопорозу щелепних кісток, пародонтозу. Стани гіперестрогенії обумовлюють гіперемію і посилення кровообігу, підвищення проникності судинної стінки, чим пояснюється клінічний прояв гінгівітів катарального типу. У жінок з захворюваннями яєчників знижені регуляторні процеси на рівні циркуляторних систем. При падінні рівня естрогену відзначаються дегенеративні зміни епітелію і сполучно-тканинної строми слизової оболонки порожнини рота.

Ювенільний гінгівіт у дівчаток виникає за 1/2-1 рік до появи у них менструації в 8,1-2,1% випадків. Відзначено кореляцію розвитку запальних змін ясен з менструацією: активізація запального процесу в яснах перед кожною менструацією відзначається за 2-3 дні, спад її спостерігається на 2-5-й день менструації. Нерідко гормональні гінгівіти супроводжуються збільшенням рухливості зубів, обумовленої остеопорозом кісткових структур альвеолярного гребеня.

Відомий гінгівіт вагітних, що зустрічається, за даними різних авторів, у межах 10-100% випадків. Гінгівіт вагітних розвивається спочатку у вигляді катарального запалення ясен, нерідко з явищами геморагічного характеру. У подальшому може відзначатися гіперплазія ясен, нерідко призводить до повного закриття коронкової частини зубів. Зазвичай гінгівіт вагітних з'являється на 2-4-му місяці вагітності і зникає мимовільно після пологів.

Катаральний гінгівіт при клімаксі локалізується по краю ясен (маргінальний гормональний гінгівіт). У жінок з фізіологічним клімаксом маргінальний катаральний гінгівіт спостерігається у 5,5±1,3% випадків. Нерідко катаральний гінгівіт розвивається на тлі гіпосалівації з втратою рельєфу ясеневих сосочків, явищами атрофії ясен, оголенням шийок зубів, печією та болісністю в області ясеневого краю.

При гінгівіті в менопаузі може відзначатися остеопороз щелепних кісток, що поєднується з резорбцією альвеолярних відростків. Подібне ураження ясен багато хто вважає фізіологічною зміною, що зумовлено дефіцитом статевих гормонів.

**Цукровий діабет** - хронічне захворювання, пов'язане з порушенням вуглеводного обміну в організмі. При цукровому діабеті підвищується вміст цукру в крові і спостерігається його виділення з сечею.

Безпосередні причини, що ведуть до виникнення цукрового діабету, можуть бути різними: фізичні травми, важкі нервові потрясіння, переживання та ін., інфекційні захворювання, запальні процеси, отруєння, порушення харчування (особливо зловживання солодощами).

Цукровий діабет виникає при інсулінової недостатності в організмі, що пов'язано з низкою причин: а) недостатнє вироблення і виділення інсуліну при захворюванні підшлункової залози; б) підвищена потреба в інсуліні при деяких захворюваннях гіпофіза, наднирників; в) підвищене руйнування інсуліну ферментом печінки - інсуліназою.

У деяких сім'ях цукровий діабет зустрічається протягом ряду поколінь. Тому члени сім'ї хворого на цукровий діабет повинні піддаватися обстеження з метою виявлення можливого явного або прихованого діабету і своєчасного початку лікування. Особливу увагу слід приділяти лікуванню жінок, які хворіють на цукровий діабет, у період вагітності.

Найчастіше цукровий діабет розвивається поступово, хворі спочатку можуть його не помічати. Перші ознаки захворювання: відчуття сухості в порожнині рота, спрага, рясне і часте сечовипускання, різке схуднення, не дивлячись на підвищений апетит, загальна слабкість та зниження працездатності. Нерідко виникають сухість шкірних покривів, свербіж шкіри, екзема шкіри, фурункульоз. При підозрі на цукровий діабет необхідно досліджувати сечу. Внаслідок наявності цукру в сечі відносна щільність сечі буває підвищеною - 1,030 - 1,040 (норма близько 1,020).

Легка форма хвороби зустрічається частіше у літніх і повних людей і порівняно легко піддається лікуванню, якщо хворі дотримуються призначену дієту. При цукровому діабеті середньої тяжкості для засвоєння їжі, що відповідає потребам організму, систематично призначають інсулін.

Особливої уваги вимагає важка форма цукрового діабету, при якій вуглеводи, що приймаються з їжею, як правило, виділяються із сечею у вигляді цукру. У цих випадках для засвоєння їжі доводиться щодня вводити великі дози інсуліну. При тяжкому перебігу цукрового діабету у хворих в крові підвищується кількість продуктів неповного розпаду жирів – кетонів тіл.

Ці речовини виділяються із сечею і з повітрям, що видихається; вони справляють на організм отруйну дію (втрата апетиту, головні болі, наростаюча слабкість), що і може повести до розвитку діабетичної коми.

При відсутності лікування стан хворого швидко погіршується і виникають різні ускладнення (ураження кровоносних судин, серця, мозку, кінцівок, захворювання

нирок, очей з порушенням зору, розвиток діабетичного поліневриту, невралгії), часто виникає запалення жовчного міхура і печінки (холецисто-гепатити).

Найбільш частою формою виявлення цукрового діабету є катаральний гінгівіт, що зустрічається, за даними різних авторів, у 10-40% хворих. Геморагічна форма гінгівіту може розвинути у хворих з нелікованим цукровим діабетом. У хворих на цукровий діабет виявляється набряклість і гіперемія язика. Дифузний катаральний стоматит, яскраво-червона слизова оболонка порожнини рота на тлі гіпосалівації відзначені у 2/3 хворих на цукровий діабет.

Характерним є пряма залежність тяжкості запальних змін слизової оболонки порожнини рота від перебігу цукрового діабету, давності його розвитку та віку хворого.

У хворих, що страждають на цукровий діабет, спостерігається сухість шкірних покривів і слизової оболонки порожнини рота, жовтувате забарвлення шкіри долонь і стоп. Катаральний маргінальний гінгівіт характеризується колбовидним здуттям ясеневих сосочків. На щоках і вестибулярній поверхні губ можуть виявлятися енантеми, кандидамікоз слизової оболонки порожнини рота, який може мати рецидивуючий характер. Інтенсивність, а також періоди загострення його знаходяться в прямій залежності від інтенсивності основного захворювання. При декомпенсованому порушенні вуглеводного обміну дріжжеподібні гриби роду кандиди можуть постійно визначатися при посівах і бактеріоскопічному дослідженні зі скребків з поверхні слизової оболонки порожнини рота. При хронічному протягом кандидамікоза гіперемія може набувати застійний характер, а нитки міцелію проростати визначають на ділянках слизової оболонки, надаючи їй схожість зі змінами при лейкокератозах. Кандидамікоз розвивається частіше в ослаблених хворих, при поганому гігієнічному утриманні порожнини рота.

Слизова оболонка губ, щік, мови, неба стає сухою, тонкою, яскраво-червоного кольору. У початкових етапах розвитку кандидамікоза на слизовій оболонці з'являються невеликі вогнища білого кольору, які в подальшому збільшуються і досягають великих розмірів, утворюючи скупчення рихлого білого нальоту. При поскобленні наліт можна видалити, і тоді оголюється гіперемована, легко кровоточива слизова оболонка. Залежно від локалізації щільність нальоту може варіювати. Кандідамікотичний глосит характеризується застійної гіперемією, вогнищами атрофії нитковидних сосочків, чергуються з щільним сірувато-білим нальотом на поверхні, який цілком не видаляється при поскобленні. Скарги хворих на печіння, болочість, сухість у роті обумовлені грибковим ураженням язика. Кандідамікотичний хейліт виражається в потонченій червоної облямівки губ, інтенсивної гіперемії зони Клейна. У кутах рота, як правило, відзначається інфільтрація, тривалий час не загоюються тріщини.

У хворих з декомпенсованою формою цукрового діабету можливий розвиток декубітальних виразок слизової оболонки порожнини рота. В оточенні виразки слизова оболонка без виражених змін. У початковому періоді розвитку виразки її дно вкрите некротичними масами, які згодом відриваються, залишаючи гладку поверхню.

Тривале існування, а також розлита інфільтрація в основі диктують необхідність диференціальної діагностики виразок з неопластичними процесами. Анамнез, характер супутньої патології, відсутність вегетації в ділянці дна і країв, кровоточивості, негативні результати цитологічного дослідження, позитивна динаміка при проведенні загальної та місцевої терапії свідчать про неспецифічне ураження. Досить часто цукровий діабет супроводжує червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота. При цьому можуть спостерігатися всі відомі клінічні форми його: типова, ексудативно-гіперемічна, ерозивно-виразкова, бульозна, інфільтративно-перигландулярна, гіперкератична та ін.. У залежності від основного захворювання клінічна картина червоного плоского лишая на слизовій оболонці порожнини рота може змінюватися, особливо у випадках приєднання грибкової флори. Ерозивно-виразкові зміни відрізняються резистентністю до відомих методів лікарської терапії. Клінічний симптомокомплекс - цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, червоний плоский лишай - відомий як хвороба Гріншпана. Ось чому виявлення червоного плоского лишая на слизовій оболонці порожнини рота повинно насторожувати лікаря-стоматолога відносно можливого цукрового діабету і гіпертонічної хвороби. Діскератотичні зміни проявляються також за типом лейкоплакії, частіше локалізується на дорсальній і бічній поверхнях язика.

У разі ускладнення експериментального цукрового діабету ділянки гіперкератозу відторгалися і на їх місці утворювалися великі виразки. Ці виразки характеризувалися гладким дном, розвиненим інфільтратом в основі і відсутністю реактивного запалення в оточуючих тканинах.

При лікуванні цукрового діабету призначають раціональне харчування з необхідним для нормального обміну речовин співвідношенням основних харчових продуктів (білки, жири, вуглеводи).

Дотримання індивідуального підходу до режиму харчування, обов'язково призначення раціональної дієти. Лікар не тільки підбирає індивідуальну калорійність дієти, але і видозмінює та її склад, з огляду на особливості захворювання. Так, при появі у хворого в сечі ацетону жири тимчасово виключають і додають вуглеводи, відповідно збільшують дозу вводиться інсуліну. Коли цукровий діабет супроводжується збільшенням печінки і підвищенням у крові кетонових тіл, призначають дієту з сиром і вівсянкою, тому що ці продукти сприяють нормалізації жирового обміну, призначають ліпокаїн.

При лікуванні інсуліном хворий повинен отримувати тільки таку дозу інсуліну, яка сприяє найбільш повному засвоєнню призначеної йому дієти. Передозування інсуліну викликає різке зниження кількості цукру в крові і напад гіпоглікемії, що характеризується почуттям голоду, загальною слабкістю, відчуттям жару в тілі, пітливістю, серцебиттям, тремтінням рук і всього тіла, загальним занепокоєнням. Якщо вчасно не вжити відповідних заходів, стан хворого різко погіршується. З'являються судоми, сплутаність та затьмарення свідомості. У важких випадках може наступити смерть. Для ліквідації нападу іноді достатньо з'їсти один чи два шматочки цукру або випити склянку солодкого чаю. У важких випадках вдаються до допомоги

лікаря: хворому внутрішньовенно вводять глюкозу, адреналін, застосовують серцеві засоби та ін.

Тиреотоксикоз - захворювання організму, обумовлене поразкою щитовидної залози, що супроводжується надмірною продукцією гормону цієї залози - тироксину. Відома схожість ознак тиреотоксикозу з явищами при переляку: серцебиття, розширення очних щілині, випинання очних яблук, пульсація судин шиї, тремтіння рук та ін. Часто у хворих тиреотоксикозом розвитку захворювання передують психічна травма, перевтома, вагітність, лактація і клімакс, інфекційні захворювання, деякі ендокринні розлади, захворювання окремих органів і систем, органічні захворювання центральної нервової системи та ін.. На тлі ослаблення діяльності кори великих півкуль можливий розвиток тиреотоксикозу навіть під впливом факторів, які в звичайних умовах істотно не позначаються на стані хворого, що підтверджує теорію центрального походження тиреотоксикозу. Існує точка зору про детерміновану конституціональну диспозицію по відношенню до тиреотоксикозу.

Хворі зазвичай скаржаться на запальність, дратівливість, легку збудливість, підвищену метушливість, квапливість, неухважність, зниження пам'яті. Як правило, порушується сон, який стає неспокійним, з безліччю сновидінь. Працездатність знижується у зв'язку з появою м'язової слабкості, швидкої стомлюваності, тремтіння рук і всього тіла. Серцебиття різко посилюється при фізичному навантаженні. Задишка, пітливість, субфебрильна температура, підвищення апетиту, проноси, спрага, значне схуднення, екзофтальм є симптомами тиреотоксикозу.

У переважної більшості хворих вже під час зовнішнього огляду визначається збільшення щитовидної залози. Щитовидна залоза м'яка, або помірно щільна, рухома, не спаяна з оточуючими тканинами. При обмацуванні щитовидної залози вдається виявити пульсацію її судин. У хворих спостерігається виражений в тій чи іншій мірі екзофтальм, що надає хворим переляканий вигляд; поява екзофтальм змушує хворих вперше звернутися до лікаря. Екзофтальм може варіювати від ледь помітного до майже повного випинання очного яблука. Екзофтальм при тиреотоксикозі буває симетричним, двостороннім. Нерідко за екзофтальм беруть явище лагофтальма (не смикання вій).

Очні щілини при тиреотоксикозі розширені (симптом Дальрімпля), спостерігається рідке миготіння (симптом Штельвага) і блиск очей. Відзначається порушення конвергенції з однієї або обох сторін (симптом Мебіуса). Позитивний симптом Грефе, обумовлений розладом координації м'язів очного яблука і верхньої повіки.

При тиреотоксикозі розвиваються зміни в серцево-судинній системі як результат дії надлишку тиреоїдного гормону на центральну нервову систему і безпосередньо на серце. При цьому відзначається порушення ритму серця у вигляді екстрасистол, тріпотіння і мерехтіння передсердь, тахікардія. Тахікардія не зникає в спокої, але збільшується під впливом фізичного навантаження. Тахікардія супроводжується порушеннями ритму, що проявляються у вигляді екстрасистолії, з часом змінюється миготливою аритмією. Зміни артеріального тиску в бік підвищення максимального

тиску (150-170мм рт. ст.), а іноді зниження мінімального тиску (40-20 мм рт. ст.), підвищується пульсовий і венозний тиск. Зміни шлунково-кишкового тракту зводяться головним чином до підвищення моторної його функції; відзначаються проноси, блювання, а іноді й приступи болю в животі. Шкіра хворих волога. Відзначається меланодермія шкірних покривів. Нерідко виникає тремтіння кистей, язика та нижніх кінцівок.

При тиреотоксикозі спостерігаються розлади терморегуляції. Множинний карієс при тиреотоксикозі, у міру тяжкості тиреотоксикозу індекс карієсу збільшується і доходить часом до 21,2. За даними автора, специфічна клініка карієсу виявляється його прищипною локалізацією на фронтальних зубах; крейдянні плями початкового карієсу швидко трансформуються в наступні стадії, що призводить до руйнування зубів. Відзначено два механізми, що пояснюють гострий перебіг карієсу при гіпертиреозі. При дістеріозах відзначаються дісмінералізація зубів, а також зміна активності слинних залоз.

Описані характерні зміни слизової оболонки при гіпертиреозі: кровонаповнення ясен, хронічний катаральний гінгівіт, геморагії, катаральний глосит, катаральний стоматит. Зазначені зміни обумовлені гіповітамінозом С, супутнім гіпертиреозом. Тиреотоксикоз був діагностований у 82% хворих ексудативною формою ексфоліативного хейліту і у 26% хворих при сухій його формі.

Частими симптомами тиреотоксикозу, що проявляються в порожнині рота внаслідок вегетоневротичних розладів, є печіння слизової оболонки, зниження смакової чутливості. По лінії змикання зубів в області щік нерідко можна відзначити помутніння слизової оболонки. Ниткоподібні сосочки язика частіше згладжені. Вогнища десквамації епітелію можуть локалізуватися не тільки на спинці язика, але і на його бічних і нижній поверхнях, а також на щоках і слизовій оболонці передодня порожнини рота, що відповідає клінічній картині географічного стоматиту. Ділянки десквамації овальних, округлих обрисів, розміром від 0,1 до 1см. Їх оточує білястий обідок. Зміни червоної облямівки губ характеризуються сухістю, наявністю білястий, звичайно скусуваних хворими лусочок, після чого виявляється гіперемовані, з явищами мацерації, поверхня; рідше спостерігається картина ексудативної форми ексфоліативного хейліту.

У диференційній діагностиці слід враховувати подібність клінічної картини в порожнині рота при тиреотоксикозі (географічний стоматит) з типовою або ексудативно-гіперемічною формою червоного плоского лишая, проявами папульозного сіфіліда.

**VI. Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби

## **ХВОРОБИ ОРГАНІВ КРОВОТВОРЕННЯ. ЗАХВОРЮВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ПРАКТИЦІ СТОМАТОЛОГА. АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ. ВТОРИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ**

### **ТЕМА 12. ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІ АНЕМІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

#### **I. Актуальність теми**

Залізодефіцитні анемії - надзвичайно поширені стани, при яких знижується вміст заліза в сироватці крові, кістковому мозку та депо. В результаті цього порушується утворення гемоглобіну, а в подальшому і еритроцитів, виникають гіпохромна анемія та трофічні розлади в тканинах.

Серед різноманітних анемічних станів доля залізодефіцитних анемії складає близько 80%. В країнах з помірним кліматом частота їх коливається від 10 до 20% у жінок та від 3 до 6% у чоловіків. Причинами, що призводять до розвитку залізодефіцитних анемії, є хронічні крововтрати, патологія шлунково-кишкового тракту, вагітність, пологи та лактація, інфекції, онкологічні захворювання, вроджений дефіцит заліза, аліментарна недостатність заліза.

Таким чином, вивчення питань діагностики, диференційної діагностики, клініки, сучасних методів лікування є актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення. Знання основних причин, проявів залізодефіцитних анемії необхідні лікарям будь-якої спеціальності, а правильне і своєчасне лікування дозволить суттєво зменшити негативні наслідки захворювання.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати прояви залізодефіцитної анемії та надавати необхідну медичну допомогу.

#### **III. Основні учбові цілі**

##### **Вміти:**

- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори залізодефіцитної анемії.
- Аналізувати типову клінічну картину залізодефіцитної анемії, виявляти основні клінічні синдроми.
- Проводити диференціальну діагностику, обґрунтовувати і сформулювати попередній діагноз.
- Складати план обстеження хворого та аналізувати дані лабораторних та інструментальних обстежень.
- Визначити тактику ведення хворих залізодефіцитною анемією
- Оцінювати прогноз при даному захворюванні.
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.
- Оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубо-щелепної системи на виникнення і перебіг залізодефіцитної анемії.



### **Знати:**

- питання етіології, клінічні прояви залізодефіцитної анемії;
- принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії захворювання;
- роль лікаря-стоматолога в профілактиці залізодефіцитної анемії;
- питання санітарно-просвітницької роботи.

### **IV. Зміст теми**

Анемія – клініко-гематологічний синдром, який характеризується зменшенням гемоглобіну в одиниці об'єму крові за рахунок зниження його загальної кількості в організмі.

**ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІ АНЕМІЇ** пов'язані із зниженням вмісту заліза у сироватці крові, у кістковому мозку і депо. Внаслідок цього порушується синтез гемоглобіну, а в подальшому і еритроцитів. При розгляді питання етіології треба зосередити увагу на тому, що найбільш поширеною причиною залізодефіцитних анемії є кровотечі, особливо непомітні та тривалі. Тому при обстеженні хворих багато уваги слід приділяти встановленню можливих джерел кровотеч.

Клінічні прояви хвороби дуже різноманітні. Вони складаються із симптомів тканинної гіпоксії, що пов'язані із недостатнім постачанням кисню тканинам, а саме: кволості, задишки, шуму в голові, стомлюваності, серцебиття. Дефіциту заліза характерні так звані сидеропенічні синдроми: зміни шкіри та її дериватів - волосся та нігтів. У хворих часто спостерігається сухість та тріщини шкіри, ангулярний стоматит. При важких формах залізодефіцитної анемії відбувається витончення нігтів, підвищена їх ламкість. Часто зустрічаються койлоніхії - ложкаподібні нігті.

Дефіцит заліза викликає ураження шлунково-кишкового тракту: глосит, зниження шлункової секреції, атрофічні явища у слизовій оболонці шлунка. Також спостерігається зміна смаку (*pica chlorotica*). Хворі вживають в їжу крейду, зубний порошок, глину, сире м'ясо. Причиною сидеропенічних синдромів є зниження активності системи цитохромів, до складу якої входить залізо і зниження внаслідок цього обмінних процесів. Характерна ознака дефіциту заліза - м'язова слабкість, що пояснюється дефіцитом  $\alpha$ -гліцерофосфатоксидази, до складу якої також входить залізо.

Лабораторні ознаки залізодефіцитної анемії. Найбільш характерною ознакою є зниження кількості гемоглобіну в периферичній крові більшою мірою, ніж еритроцитів, внаслідок чого зменшується кольоровий показник (гіпохромія). Крім гіпохромії спостерігаються також анізоцитоз (з тенденцією до мікроцитозу) та пойкилоцитоз (тобто різноманітність форм). Рівень ретикулоцитів - у межах норми. Кількість лейкоцитів може бути незначно зменшена. У кістковому мозку зменшується кількість сидеробластів - еритрокаріоцитів, що містять гранули заліза (в нормі - 20-40%). Серед біохімічних тестів найбільш поширеним є визначення рівня заліза у сироватці. У нормі цей показник становить 12,3-30,4 мкмоль/л. Для встановлення

запасів заліза визначається залізо зв'язуюча спроможність сироватки, тобто кількість заліза, яке спроможне зв'язати 1 л сироватки (в нормі – 30,5-84,6 мкмоль/л). При залізодефіцитних анеміях цей показник збільшується. Можна також встановити рівень заліза за допомогою десфералового теста: після введення комплексону десферала в дозі 500 мг визначають кількість заліза у добовій сечі. В нормі за добу виводиться із сечею 0,8-1,3 мг заліза. У хворих на ЗДА цей показник значно менший. Можна також визначити рівень феритину сироватки. У нормі він становить у чоловіків -  $106 \pm 21,5$  нг/мл, у жінок -  $65 \pm 18,6$  нг/мл.

Лікування латентного дефіциту заліза та ЗДА препаратами заліза необхідно проводити тривалий час, індивідуально, поетапно на фоні комплексної терапії.

Завдання першого етапу – ліквідація виражених клінічних і гематологічних проявів, другого – поповнення запасів заліза в організмі, третього – проведення протирецидивного лікування.

При застосуванні препаратів заліза потрібно встановити максимально переносиму їх дозу і не перевищувати її.

Ряд харчових речовин і медикаментів перешкоджають всмоктуванню заліза, бо утворюють з ним випадуючі в осад комплекси. До таких речовин відносяться: препарати кальцію та фосфати, що містяться в значній кількості в молоці (особливо коров'ячому) і молочних продуктах; фітинова кислота, що є в злакових, зернобобових рослинах; горох. Тому не можна одночасно із залізом давати молоко, каші, приготовлені із пшона, пшениці, страви, що містять горох. Солі заліза несумісні з препаратами таніну; тому забороняється одночасно вживати продукти, в які він входить (червоне вино, натуральна кава, чай).

В різних препаратах заліза є його неоднакова кількість і вони мають різну засвоюваність, що треба враховувати при їх призначенні. Треба пам'ятати, що одночасне застосування пероральних і парентеральних препаратів заліза недопустиме і що всі лікарські форми заліза необхідно зберігати в темноті.

Правильна лікувальна тактика вимагає, щоб після поповнення запасів заліза в організмі, для профілактики рецидивів ЗДА застосовувати повторні курси препаратів заліза 2-3 рази на рік по 1 місяцю, або по 6-7 днів щомісячно (особливо при метрорагіях).

Треба мати на увазі, що при адекватному лікуванні препаратами заліза через 7-10 днів в периферичній крові зростає число ретикулоцитів, а концентрація гемоглобіну достовірно зростає лише через 1-2 місяці. Клінічні прояви поліпшення самопочуття у всіх хворих з'являються, звичайно, через 8-12 днів від початку лікування.

Оптимальною денною дозою при лікуванні ЗДА є доза двовалентного заліза від 100 мг (мінімальна доза) до 300 мг. Більшу, ніж максимальну дозу заліза, застосовувати не доцільно, бо його кількість, що всмоктується, при цьому не зростає.

Якщо лікування препаратами заліза є неефективним, то причинами цього можуть бути: неправильно поставлений діагноз, неадекватна доза препаратів, втрата

крові, що не була діагностована і продовжується далі, інтеркурентні інфекції, хронічні запальні захворювання, пухлини, тощо.

Деякі препарати заліза для прийому всередину:

Ферамид – комплексна сполука хлориду заліза з нікотинамідом. В 1 табл. – мала доза  $Fe^{2+}$  - 20 мг, тому приймати треба 3-4 табл. тричі на день.

Ферроцерон (заліза сульфат + кальцію фруктозодифосфат + церебролецитин) по 1-2 табл. 3 рази на день. Частково виділяється з сечею (сеча набуває червоного кольору).

Конферон – в капсулах (заліза сульфат и натрию діоктил сульфосукцинат) 1-2 капсули 3 рази на день.

Ферроплекс – комплекс заліза сульфату та аскорбінової кислоти, призначається по 2-3 драже 3 рази на день.

Тардиферон – препарат заліза пролонгованої дії. 1 таблетка містить: - заліза сульфат 256,3 мг (80 мг двовалентного заліза); - мукопротейди – 80 мг, що забезпечує найкраще всмоктування іонів заліза і знешкоджує можливі побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту; - аскорбінова кислота – 30 мг, яка покращує всмоктування заліза. Приймати по 1-2 табл. на день.

Гіно-тардиферон – містить тардиферон + фолієву кислоту 0,35 мг. Препарат призначається для лікування ЗДА та профілактики анемій вагітних в період II и III триместрів та в період лактації.

Ферро-градумент – сульфат заліза, що заключено в спеціальну полімерну губкоподібну масу (градумент), яка забезпечує поступове виділення заліза протягом декількох годин після прийому; не викликає подразнюючого впливу на слизову оболонку шлунка (більша частина препарату вивільняється в кишечнику). Приймати натще, за 30 хв. до сніданку; добова доза - 1-2 таблетки.

Хеферол – 100 мг  $Fe^{2+}$  в капсулах; на добу – 1-2 капсули. Додатково містить фумарову кислоту.

Гемофер-пролангатум - 105 мг  $Fe^{2+}$ ; 1-2 капсули на день.

Фенюльс – додатково містить аскорбінову кислоту, нікотинамід, вітаміни групи В; 45 мг  $Fe^{2+}$ ; 1-2 капсули на день.

Фефол – додатково фолієва кислота, 47 мг  $Fe^{2+}$ ; 1 капсула на день.

Іровіт – додатково аскорбінова кислота, ціанкобаламін, лізину моногідрохлорид, 100 мг  $Fe^{2+}$  ; 1 капсула на день.

Іррадіан – додатково аскорбінова та фолієва кислоти, ціанкобаламін, цистеїн, фруктоза, дріжджі, 100 мг  $Fe^{2+}$ ; 1-3 драже на добу.

Показання до парентерального введення препаратів заліза:

1. Патологія шлунково-кишкового тракту, у сполученням синдромів порушеного всмоктування (ентерити, хронічний панкреатит з недостатністю зовнішньосекреторної функції та інші захворювання з синдромом мальабсорбції).

2. Обширна резекція тонкої кишки.

3. Виразкова хвороба шлунка та ДПК (при прийомі препаратів заліза можливі

нудоту, блювання, загострення виразки).

4. Непереносимість перорального прийому препаратів заліза (нудота, блювання, болі в животі).

5. Необхідність швидкого насичення організму залізом у випадку наступних операцій з приводу міоми матки, геморою та ін.

6. Неспецифічний виразковий коліт.

#### Препарати заліза, що вводяться парентерально:

Ектофер – сорбітоло-цитратне залізо, в ампулах по 2 мл, в ампулі - 100 мг заліза. Вводять в/м по 2 мл 1 раз на добу.

Фербітол – по 2 мл, в ампулі – 100 мг заліза, в/м по 2 мл 1 раз на добу.

Феррум-Лек – містить трьохосновне залізо у вигляді комплексу з мальтозою. В ампулах по 2 мл для в/м ін'єкцій, в ампулі – 100 мг заліза; для в/в ін'єкцій – по 5 мл (100 мг). В/м вводиться через день. В/в вводиться в перший день – 2,5 мл, на другий – 5 мл, на третій – 10 мл, потім 2 рази на тиждень по 10 мл. В/в препарат потрібно вводити дуже повільно. Вміст ампули розводять в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

Ферковен – препарат заліза для в/в введення. В 1 мл – 20 мг заліза і 0,09 мг кобальта. Випускається в ампулах по 5 мл. Вводять в/в 1 раз на день щоденно 10-15 днів, перші 2 ін'єкції по 2 мл, потім по 5 мл. Вводять повільно.

Внутрішньовенне введення препаратів заліза може ускладнитися флебітом. Як при внутрішньом'язевому, так і при внутрішньовеному введенні іноді можливі анафілактичні реакції, тому необхідно спочатку провести пробу з 0,5 мл препарату і мати для надання невідкладної допомоги адреналін, преднізолон, в ампулах. Іноді на 4-10 добу лікування виникають відстрочені реакції: артралгії, міалгії, лімфаденопатія, спленомегалія. При недостатній ефективності препаратів заліза можливо використовувати в комплексній терапії антиоксиданти (вітамін Е по 1 капсулі 2 рази на день, 1 місяць), які збільшують ефект феротерапії.

Вітаміни групи В призначають тільки у випадку виникнення комбінованих дефіцитів (анемії вагітних, анемії після оперативних втручань на шлунково-кишковому тракті та ін.).

Неускладнена залізодефіцитна анемія не потребує для лікування переливання крові. Трансфузійну терапію проводять лише по життєвим показам, при значних гемодинамічних порушеннях.

Всі хворі ЗДА, а також особи, що мають ризик цієї патології, повинні знаходитись на диспансерному обліку у дільничного терапевта з проведенням не рідше 2 рази на рік загального аналізу крові та дослідженням вмісту сироваткового заліза. Одночасно хворий знаходиться на диспансерному обліку з приводу хвороби, яка викликала ЗДА.

#### **Зміни в ротовій порожнині при залізодефіцитній анемії**

Частими симптомами є парестезії слизової оболонки порожнини рота, запальні і атрофічні зміни слизової оболонки, порушення смакової чутливості. У діагностиці

«есенціальної» залізодефіцитної анемії надають великого значення змінам на язиці. З'являються плями яскраво-червоного кольору з локалізацією на бічній поверхні і кінчику язика, супроводжуються почуттям печіння, а нерідко і хворобливістю при механічному роздратуванні. Зниження і порушення нюхової і смакової чутливості супроводжується втратою апетиту. Відзначаються парестезії язика у вигляді почуття печіння, пощипування, поколювання, розпирання, які проявляються особливо на кінчику язика. Частою ознакою захворювання є порушення слинних і слизових залоз порожнини рота. Хворі відзначають сухість слизової оболонки порожнини рота, а нерідко і слизової оболонки глотки і стравоходу. Нерідкі порушення цілісності епітеліального покриву слизової оболонки порожнини рота, хворобливі, довго не загоюються тріщини в кутах рота (заїди), кровоточивість ясен, що підсилюється при чищенні зубів, прийомі твердої їжі. Атрофія епітеліального покриву виражається в потоншанні слизової оболонки; вона стає менш еластичною і легко травмується; її колір блідий з білим відтінком або ніжно-рожевий; характерні зміни язика: атрофія епітеліального покриву і сосочків язика. За характером атрофічного процесу поверхні язика виділяються чотири види його враження:

1) атрофічний процес захоплює ниткоподібні сосочки кінчика язика, і на гладкій поверхні кінчика язика виділяються у вигляді червонуватих точок грибоподібні сосочки;

2) атрофія не тільки ниткоподібних, а й грибоподібних сосочків кінчика язика (відзначається у більшості хворих);

3) атрофія всіх сосочків тільки на передній половині язика;

4) атрофія епітеліального покриву і всіх сосочків язика, язик гладкий, полірований зустрічається при важких формах захворювання, нерідко на поверхні язика можна спостерігати глибокі складки. На язиці можуть розвиватися афти, ділянки «червоної атрофії» і десквамації. Атрофія ниткоподібних і грибоподібних сосочків язика супроводжується атрофією м'язових пучків і заміщенням їх сполучною тканиною. При гістологічному дослідженні слизової оболонки порожнини рота виявляються явища паракератозу, збільшення кількості мітозів, зменшення меланіну в клітинах епітелію. Це пояснюється дефіцитом заліза і відсутністю кореляції їх з рівнем гемоглобіну в периферичній крові.

При зазначених змінах у хворих рівень вітаміну В12 в крові залишається в межах норми.

Вивчення активності окисно-відновних ферментів, що містять у своєму складі залізо (сукцинатдегідрогеназа, цитохромоксидази, цитохроми, пероксидаза), показує високий вміст цих ферментів в незмінній слизовій оболонці. При розвитку патологічного процесу відзначається зниження їх активності.

Слизова оболонка ясен при есенціальній залізодефіцитній анемії змінена незначно; може відзначатися кровоточивість ясен з явищами атрофії, частіше в ділянці фронтальних зубів нижньої щелепи. Відзначено збільшення інтенсивності карієсу зубів у хворих на залізодефіцитну анемію. Індекс інтенсивності карієсу знаходиться в межах 11,8-20,0. Однак інтенсивність ураження залежить і від інших

причин (вік хворих, число вагітностей, перенесені захворювання в минулому, характер харчування та ін.)

## **V. Матеріали для самопідготовки**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Основні причини залізодефіцитної анемії

Обмін заліза в організмі

Профілактика залізодефіцитної анемії, роль лікаря-стоматолога

Невідкладна допомога при гострій масивній крововтраті

### **Б. Тести та задачі для самопідготовки і самокорекції**

1. Хвора Г., 42 років, протягом року страждає порушенням оваріально-менструального циклу, що супроводжується менорагіями. Останнім часом у хворої спостерігалось загострення хронічного панкреатиту з явищами зовнішньосекреторної недостатності. Ан.крові: ер -  $2,8 \times 10^{12}/л$ , Нв - 70 г/л, КП - 0,7, тр- $190 \times 10^9/л$ , п-4%, с-66%, л-22%, м-8% . ШОЕ - 18 мм/год. Залізо сироватки - 7,8 мкмоль/л. Для корекції анемії хворій показано:

A. Таблетовані препарати заліза

**B. Препарати заліза для парентерального введення**

C. Трансфузії еритроцитарної маси

D. Анаболічні гормони

E. Вітаміни групи B

2. Хвора 48 років скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, зниження апетиту. 3 роки тому перенесла резекцію шлунка з приводу виразкової хвороби. Об-но: шкіра бліда; крихкість нігтів, койлоніхії. Атрофічний глосит. ЧСС-96 за хв. Тони серця ритмічні, систолічний шум над верхівкою. Печінка не збільшена. Ан.крові: ер- $2,6 \times 10^{12}/л$ , Нв-80 г/л, КП-0,7; лейко- $3,7 \times 10^9/л$ , ретикулоцити - 1%, е - 3%, с - 56%, л - 34%, м - 6%, ШОЕ -7мм/год. Еритроцити гіпохромні, анізоцитоз, пойкилоцитоз. Залізо сироватки - 5 мкмоль/л. Ваш діагноз:

**A. Залізодефіцитна анемія**

B. Фолієво-дефіцитна анемія

C. Сидероахрестична анемія

D. Гемолітична анемія

E. Гіпопластична анемія

3. Хвора 37 років скаржиться на слабкість, запаморочення, поганий апетит, утруднення при ковтанні їжі. Об-но: шкіра та слизові оболонки бліді. Периферичні лімфовузли не збільшені. Пульс 96 за хв. АТ-110/70 мм рт.ст. Тони серця помірно ослаблені, систолічний шум над верхівкою. Сосочки язика згладжені. Живіт болючий у надчеревній ділянці. При дослідженні шлункового соку виявлена ахілія. При фіброгастроуденоскопії - явища атрофічного гастриту. Ан.крові: ер- $3,4 \times 10^{12}/л$ , Нв-

70г/л, КП-0,7, ретикулоцити- 1%., лейкоц- $4,7 \times 10^9$ /л, е-2%, п-3%, с-64%, л-26%, м-5%, ШОЕ -17мм/ год. Залізо сироватки - 7,3 мкмоль/л. Ваш попередній діагноз:

**A. Залізодефіцитна анемія**

B. Гіпопластична анемія

C. В12-дефіцитна анемія

D. Аутоімунна гемолітична анемія

E. Таласемія

4. Які з наведених факторів можуть призвести до розвитку дефіциту заліза?

**A. Вагітність, пологи, лактація**

B. Хронічні захворювання підшлункової залози

C. Вплив іонізуючої радіації

D. Зниження секреції гастромукопротеїна

E. Утворення антиеритроцитарних антитіл

5. Клінічна картина дефіциту заліза характеризується розвитком:

**A. Анемічного синдрому**

B. Суглобового синдрому

C. Геморагічного синдрому

D. набрякового синдрому

E. Синдрому артеріальної гіпертензії

6. Які з наведених лабораторних показників дозволяють запідозрити залізодефіцитну анемію?

**A. Гіпохромія еритроцитів, зниження кольорного показника**

B. Гранулоцитопенія

C. Мікросфероцитоз

D. Макроцитоз

E. Гіперхромія

7. Які лабораторні показники не мають значення у діагностиці залізодефіцитної анемії?

**A. Підвищення рівня білірубіну плазми**

B. Гіпохромія еритроцитів

C. Зниження рівня заліза сироватки

D. Мікροцитоз

E. Зменшення кількості сидеробластів кісткового мозку

8. Які препарати не застосовують для лікування залізодефіцитної анемії?

A. Конферон

**B. Лейкоген**

C. Ферроплекс

- D. Ферроградумет
- E. Ектофер

9. Які з наведених ознак не відносяться до сидеропенічного синдрому?

- A. Глосит
- B. Ангулярний стоматит
- C. Симптом койлоніхії
- D. Гіпохромія
- E. Спленомегалія**

10. Для якої анемії є характерним наведений аналіз крові: ер- $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб-90 г/л, КП-0,8; ретикулоцити - 7%, тромбоцити -  $160 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцити- $5,2 \times 10^9/\text{л}$ , е-2%, п-3%, с-63%, л-28%, м-4%, анізоцитоз ++, помірний мікроцитоз, ШОЕ - 12 мм/год.

- A. Гіпопластична
- B. В12-(фолієво-) дефіцитна
- C. Залізодефіцитна**
- D. Анемія Мінковського-Шоффара
- E. Аутоімунна гемолітична

11. Хвора 47 років поступила в лікарню з клінічними ознаками сидеропенічного синдрому (койлоніхія, ангулярний стоматит, глосит та інш.), який розвинувся внаслідок субтотальної резекції шлунка. Які лікувальні заходи треба призначити, щоб запобігти подальшому ускладненню стану хворої?

- A. Вітаміни С, В6, Е
- B. Гамма-глобулін
- C. Феррум-лек**
- D. Переливання амінокровину
- E. Плазмаферез

12. Виразна слабкість нерідко буває самим раннім проявом

- A. холецистити
- B. панкреатиту
- C. хронічного гастриту
- D. виразкової хвороби
- E. залізодефіцитної анемії**

13. Основна кількість заліза в організмі людини всмоктується

- A. у шлунку
- B. у спадному відділі ободової кишки
- C. у дванадцятипалій і тощій кишках**
- D. у ілеальному відділі тонкої кишки
- E. в прямій кишці



14. Залізо всмоктується найкраще
- A. у формі феритина
  - B. у формі гемосидерина
  - C. у формі гема**
  - D. у вигляді вільного тривалентного заліза
  - E. у вигляді вільного двувалентного заліза
15. За добу заліза може всмоктатися не більш
- A. 0.5-1.0 мг
  - B. 1,5-2.5 мг**
  - C. 4.0-4.5 мг
  - D. 10.0-12.0 мг
  - E. 15 мг
16. Причиною залізодефіцитної анемії в жінок може бути все перераховане, за винятком
- A. рясних і тривалих менструальних крововтрат
  - B. хвороби Рандю - Ослера
  - C. геморою
  - D. пухлини шлунково-кишкового тракту
  - E. хронічного гастриту**
17. Найчастішою причиною залізодефіцитної анемії в чоловіків є
- A. крововтрата зі шлунково-кишкового тракту**
  - B. глобусні пухлини нирок
  - C. алкогольний гепатит
  - D. гематурична форма гломерулонефрита
  - E. хронічний гастрит
18. Для лікування дефіциту заліза варто призначити
- A. препарати заліза внутрівшньонно в сполученні в м'ясною дієтою
  - B. препарати заліза внутрішньовенно в сполученні з вітамінами групи B
- внутрішньом'язово
- C. регулярні трансфузії еритромаси в сполученні з багатію фруктами дієтою
  - D. препарати заліза per os на тривалий термін**
  - E. жодне з перерахованого
19. Для залізодефіцитної анемії характерно:
- A. гіпохромія, мікроцитоз, сидеробласти в стернальному пунктаті
  - B. гіпохромія, мікроцитоз, мишеневидні еритроцити
  - C. гіпохромія, мікроцитоз, підвищення залізо зв'язуючої здатності сироватки**

- D. гіпохромія, мікроцитоз, зниження залізо-зв'язуючої здатності сироватки
- E. гіпохромія, мікроцитоз, позитивна де-сфералова проба

20. Хвора 18 років скаржиться на слабкість, втому. Гінекологічний анамнез: менструації з 12 років, рясні, по 5-6 днів. Шкірні покриви бліді. У крові: Hb - 85 г/л, ер. - 3,8 млн, ц.п. - 0,67, залізо сироватки - 4 мкмоль/л, лейкоц. - 6 тис, формула без особливостей. Який препарат найбільш показаний?

- A. еритронон
- B. вітамін B12
- C. **фенотек**
- D. пиридоксин
- E. терафлекс

#### **VI Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Сідеропенічний синдром при залізодефіцитній анемії".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 13. МЕГАЛОБЛАСТНІ АНЕМІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА У ПРОФІЛАКТИЦІ. ПАТОГНОМОНІЧНІ СИМПТОМИ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ.**

### **I. Актуальність теми**

Мегалобластні анемії - це група анемій, що розвиваються в результаті порушення синтезу ДНК та РНК і характерною ознакою яких є наявність мегалобластів у кістковому мозку, вони ускладнюють перебіг та лікування великої групи захворювань, серед яких: атрофічні гастрити, рак шлунка, хвороби оперованого шлунка, захворювання кишківника (в т.ч. глистяна інвазія, дисбактеріоз), захворювання печінки, гемобластози, вагітність, аліментарна недостатність тощо. Класичним прикладом мегалобластної анемії є перніціозна (В12-дефіцитна анемія). Причиною мегалобластних анемій є порушення синтезу нуклеїнових кислот внаслідок дефіциту вітаміну В12 і/або фолієвої кислоти.

Поширеність цього виду анемій, циклічний перебіг, необхідність проведення курсового лікування та профілактики дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> обумовлюють актуальність вивчення даної теми студентами.

Таким чином, вивчення питань діагностики, диференційної діагностики, клініки, сучасних методів лікування є актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення. Знання основних причин, проявів В-12 дефіцитної анемії необхідні лікарям будь-якої спеціальності, а своєчасне лікування дозволить суттєво зменшити негативні наслідки захворювання.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати прояви мегалобластної анемії та надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори В-12 та фолієво- дефіцитної анемії.
- Аналізувати типову клінічну картину В-12 та фолієво дефіцитної анемії, виявляти основні клінічні синдроми.
- Проводити диференціальну діагностику, обґрунтовувати і сформулювати попередній діагноз.
- Складати план обстеження хворого та аналізувати дані лабораторних та інструментальних обстежень.
- Визначити тактику ведення хворих на В-12 та фолієво дефіцитну анемію.
- Оцінювати прогноз при даному захворюванні.
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

- Оцінювати вплив стоматологічної патології та захворювань зубо-щелепної системи на виникнення і перебіг мегалобластних анемії

**Знати:**

- питання етіології, клінічні прояви В-12 та фолієводефіцитної анемії.
- принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії захворювання;
- роль лікаря-стоматолога в профілактиці В-12 та фолієводефіцитної анемії;
- питання санітарно-просвітницької роботи.

**IV. Зміст теми**

Анемія – клініко-гематологічний синдром, який характеризується зменшенням гемоглобіну в одиниці об'єму крові за рахунок зниження його загальної кількості в організмі.

**МЕГАЛОБЛАСТНА АНЕМІЯ**

Мегалобластна анемія характеризується тим, що у хворого через дефіцит вітаміну В12 і фолієвої кислоти порушується синтез ДНК і РНК у клітинах кісткового мозку. Це проявляється специфічними морфологічними змінами еритропоезу, що визначаються як мегалобластне кровотворення.

Вітамін В12 (ціанокобаламін) міститься переважно в продуктах тваринного походження, особливо багата на нього печінка ссавців. Добова потреба людини у вітаміні В12 невелика і становить 3-7 мкг. Ціанокобаламін усмоктується у дванадцятипалій і тонкій кишках. Однак необхідною умовою всмоктування є наявність у шлунку так званого внутрішнього фактора Кастла - гастромукопротеїду, з яким вітамін В12 утворює комплекс. Гастромукопротеїд виробляється парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка, розміщеними переважно у ділянці дна шлунка.

Комплекс абсорбується клітинами слизової оболонки кишок, надходить у кров, де вітамін В12 зв'язується зі специфічним білком плазми - транскобаламіном II, транспортується в тканини, переважно в печінку, де він депонується, і в кістковий мозок, де виконує роль регулятора еритропоезу. Уміст вітаміну В12 в організмі дорослої здорової людини дорівнює 2-5 мг.

Фолієва кислота міститься переважно в продуктах рослинного походження, а також у печінці, дріжджах у вигляді поліглутаматів. Усмоктується вона в тонкій кишці. Спеціальні умови для її всмоктування не потрібні. Добова потреба людини становить 100-200 мкг. Загальний вміст фолієвої кислоти в організмі – 5-10 мг.

Роль вітаміну В12 і фолієвої кислоти як гемопоетичних факторів полягає в тому, що вітамін В12 активізує фолієву кислоту, перетворюючи її на фолінову, яка регулює обмін нуклеїнових кислот у гемопоетичних елементах кісткового мозку і насамперед у клітинах еритропоезу.

У групі В12(фолієво)-дефіцитних анемії виділяють кілька форм:

1. Перніціозна анемія Аддісона-Бірмера.

2. В12-дефіцитні анемії, зумовлені зниженням синтезу гастромукопротеїду при захворюваннях шлунка.

3. В12-дефіцитні анемії, зумовлені порушенням усмоктування вітаміну В12 при захворюваннях тонкої кишки.

4. Глистяні В12-дефіцитні анемії.

5. Фолієво-дефіцитні анемії.

### **Причини розвитку В12-дефіцитних анемії:**

1. Порушення всмоктування вітаміну В12:

а) атрофія залоз дна шлунка (анемія Аддісона-Бірмера);

б) субтотальна резекція шлунка;

в) рак шлунка, поширений поліпоз шлунка;

г) опіки шлунка;

г) аутоімунні порушення - поява антитіл до парієтальних клітин дна шлунка або до гастромукопротеїду;

д) токсичний вплив на секрецію гастромукопротеїду при отруєннях, алкоголізмі;

е) порушення всмоктування вітаміну В12 у кишках при тяжкому хронічному ентериті, резекції товстої кишки, спру.

2. Підвищені витрати вітаміну В12:

а) при дифілоботріозі (інвазії широким стьожаком);

б) при синдромі сліпої петлі, множинному дивертикульозі тонкої кишки;

в) при захворюваннях печінки (хронічний гепатит, цироз).

### **Причини розвитку дефіциту фолієвої кислоти:**

1. Захворювання кишок (спру, целіакія).

2. Резекція порожньої кишки, синдром сліпої петлі.

3. Вагітність.

4. Тривале вживання протисудомних препаратів, антагоністів фолієвої кислоти.

5. Алкоголізм.

До розвитку дефіциту вітаміну В12 і фолієвої кислоти може спричинити недостатнє, нераціональне харчування.

**Патогенез мегалобластної анемії.** Молекула ціанокобаламіну містить два коферменти: метилкобаламін і 5-дезоксіденозилкобаламін. Метилкобаламін забезпечує нормальне еритробластичне кровотворення, під час якого в еритробластах з уридин-монофосфату утворюється тимідин-монофосфат, що входить до складу ДНК. Для синтезу тимідин-монофосфату необхідна активна форма фолієвої кислоти, що утворюється лише під дією метилкобаламіну. При дефіциті останнього, тобто при дефіциті вітаміну В12, порушується синтез ДНК в еритробластах, збільшуються терміни дозрівання еритроїдних елементів, тип кровотворення змінюється, перетворюючись на мегалобластний. Характерною ознакою мегалобластів є великі розміри, асинхронне дозрівання ядра і цитоплазми: рання гемоглобінізація цитоплазми і відставання розвитку ядра. Частина мегалобластів гине вже в

кістковому мозку, а частина макроцитів руйнується в селезінці, унаслідок чого підвищується рівень непрямого білірубину і з'являється жовтяниця. При мегалобластному еритро- поезі в периферійну кров надходять великі еритроцити (макроцити), що містять підвищений вміст гемоглобіну (анемія гіперхромна, колірний показник  $> 1$ , МС  $> 96,1$  фетометра), дегенеративні еритроцити з тільцями Жоллі, кільцями Кебота, різко виражений пойкилоцитоз. Тривалість життя еритроцитів укорочена. Другий кофермент молекули вітаміну В12 - 5- дезоксіаденозилкобаламін бере участь у регуляції обміну жирних кислот. При дефіциті вітаміну В12 порушується процес перетворення метилмалонової кислоти на бурштинову, в організмі накопичується токсична метилмалонова кислота, унаслідок чого розвиваються дегенеративні зміни в задніх і бічних стовпах спинного мозку — фунікулярний мієлоз.

**Клінічна картина.** В12(фолієво)-дефіцитна анемія зустрічається переважно в осіб літнього віку, частіше хворіють чоловіки. Однак останніми десятиліттями відзначається зростання частоти захворювань у середньому, молодому віці і навіть у дітей. У клінічній картині виявляють ознаки ураження трьох систем: травного каналу, кровотворення і нервової системи. Початкові симптоми проявляються слабкістю, зниженням працездатності, загальним нездужанням. У деяких хворих задовго до розвитку анемії з'являється біль і печіння в язичку, зниження апетиту, відчуття тяжкості в надчеревній ділянці, відрижка, відраза до деяких харчових продуктів, нестійкі випорожнення з чергуванням проносу і закрепю. Хворі скаржаться на серцебиття, задишку, головний біль, рідше — на слабкість у ногах, хиткість при ходьбі, відчуття оніміння кінцівок, поколювання в кінчиках пальців. Об'єктивно виявляють блідість шкіри з лимонним відтінком, невелику жовтяничність склер, одутлість обличчя. Характерні зміни у травному каналі. Слизова оболонка язика зазвичай атрофічна. Сосочки згладжені, краї і кінчик язика яскраво-червоні з ділянками запалення, афт (глосит Гантера). Аналогічні атрофічні зміни виявляють на слизовій оболонці стравоходу і шлунка під час езофагогастроскопії. Окремі автори відзначали ознаки глоситу лише в 1/2 і навіть у 1/4 хворих з дефіцитом вітаміну В 2. Нерідко спостерігають збільшення печінки і селезінки. Підвищення температури до субфебрильних і фебрильних значень зумовлене накопиченням у крові недоокиснених продуктів. У серцево-судинній системі виявляють тахікардію, збільшення розмірів серця, систолічний шум над верхівкою й основою серця, а в тяжких випадках - розвиток недостатності кровообігу. На ЕКГ - ознаки дистрофії міокарда.

Під час неврологічного дослідження виявляють порушення глибокої і больової чутливості, зниження сухожилкових рефлексів аж до арефлексії, а іноді - гіперрефлексію, м'язові атрофії. Можливі порушення функції тазових органів і розлад психіки: марення, слухові і зорові галюцинації.

Є деякі відмінності в клінічній картині В12-дефіцитних анемій. У разі дефіциту фолієвої кислоти рідше спостерігають глосит і вкрай рідко розвиваються неврологічні порушення.

Зміни в крові і кістковому мозку. Анемія гіперхромна, колірний показник  $> 1$ , досягає 1,2-1,8 і навіть вище, МС  $> 96,1$  фетометра, МСН  $> 33,2$  пікограма, МСНС  $> 35,5\%$ . Переважають еритроцити великі, часто овальні. Зустрічаються дегенеративні форми із залишками ядерної субстанції - еритроцити з тільцями Жоллі, кільцями Кебота. Характерний пойкилоцитоз, більш виражений, ніж при будь-якій іншій анемії. Кількість ретикулоцитів до початку лікування - у нормі, а в абсолютних цифрах знижена. Майже постійно виявляють помірну лейкопенію без змін у лейкоцитарній формулі, з'являються великі й гігантські нейтрофіли з гіперсегментованими ядрами - одна з характерних відмінностей В12(фолієво)дефіцитної анемії.

У кістковому мозку спостерігають гіперплазію червоного ростка, еритробласти здебільшого є мегалобластами, кількість яких узгоджується зі ступенем тяжкості анемії.

**Діагностика.** Важливими діагностичними ознаками мегалобластної анемії є клінічні симптоми ураження травного каналу, кровотворення, нервової системи. Виявлення гіперхромної макроцитарної анемії з лейкопенією, гіпер-сегментацією ядер нейтрофілів, тромбоцитопенією у людини середнього або похилого віку дає змогу припустити наявність у неї В12(фолієво)дефіцитної анемії. Кінцевий діагноз установлюють після дослідження стернального пунктату і виявлення мегалобластного кровотворення.

**Диференціальна діагностика.** Проводиться для розмежування дефіциту вітаміну В12 і фолієвої кислоти, а також для виключення інших анемії, за яких є ознаки підвищеного гемолізу еритроцитів, лейкопенія і тромбоцитопенія.

Слід зауважити, що дефіцит фолієвої кислоти зустрічається значно рідше, ніж дефіцит вітаміну В12. При дефіциті фолієвої кислоти не буває фунікулярного мієлозу, рідко спостерігається глосит, шлункова секреція може бути знижена, однак гістамінорезистентна ахлоргідрія й атрофія слизової оболонки не характерні. Для діагностики дефіциту вітаміну В12 проводять його кількісне визначення в сироватці крові (мікробіологічним або радіоімуноло-гічним методом) і визначають вміст метилмалонової кислоти в сечі; якщо її виявляють - це підтверджує наявність дефіциту вітаміну В.,.

Підвищення гемолізу еритроцитів у поєднанні з лейко- і тромбоцитопенією спостерігається при аутоімунній панцитопенії, гіпопластичній анемії з гемолітичним компонентом. За цих станів анемія зазвичай буває нормохромною, макроцитоз відсутній, гіперсегментація ядер нейтрофілів не спостерігається. Вирішальним у діагностиці є дослідження стернального пункта-ту. При В12(фолієво)-дефіцитній анемії виявляють мегалобластний тип кровотворення.

При пароксизмальній нічній гемоглобінурії (хворобі Маркіафави-Мікелі), що також перебігає з гемолізом, лейко- і тромбоцитопенією, гемоліз зазвичай відбувається в судинах, супроводжується нагромадженням вільного гемоглобіну в плазмі крові, розвитком гемоглобін- і гемосидеринурії. Втрата заліза при виділенні із сечею гемосидерину призводить до зниження в цих хворих колірного показника, тоді як при В12-дефіциті спостерігається гіперхромія еритроцитів. Гемоліз еритроцитів

при мегалобластній анемії відбувається в кістковому мозку і селезінці, у зв'язку з цим виявляють деяке збільшення останньої. При хворобі Маркіафави-Мікелі спленомегалія не спостерігається. Оцінювання складу периферійної крові і стерального пун-кату остаточно вирішує діагностичну проблему.

### **Критерії діагнозу мегалобластної анемії переважно морфологічні:**

1. Анемія гіперхромна, КП > 1,05, збільшений середній об'єм еритроцитів і вміст у них гемоглобіну, лейкопенія, тромбоцитопенія.

2. У мазку периферійної крові макроцитоз, мегалоцитоз, виражений ані-зоцитоз, дегенеративні форми еритроцитів з базофільною пунктацією, тільцями Жоллі і кільцями Кебота. Гіперсегментація ядер нейтрофілів.

3. У кістковому мозку мегалобластне кровотворення.

**Лікування мегалобластної анемії.** Основний метод патогенетичного лікування - парентеральне введення ціанокобаламіну. Добова доза становить 500 мкг, а за наявності фунікулярного мієлозу - до 1000 мкг. Препарат швидко всмоктується, накопичується в тканинах, насамперед у кістковому мозку й печінці. Уже через 48 год від початку терапії кісткомозкове кровотворення перетворюється на нормобластичне. На 3-4-й день лікування починає збільшуватися кількість ретикулоцитів у крові, досягаючи максимуму на 6-8-й день (ретикулоцитарний криз). Показники крові нормалізуються, залежно від тяжкості анемії, за 3-4 тиж терапії. До гемотрансфузій вдаються лише за життєвими показаннями.

Призначення фолієвої кислоти при дефіциті вітаміну В12 не показано. У разі доведеного дефіциту фолієвої кислоти лікування проводять її препаратами в дозі 5-15 мг на добу.

Підтримувальну терапію вітаміном В12 проводять довічно в дозі 500 мкг один раз на два тижні або у вигляді профілактичних курсів по 400-500 мкг щоденно протягом 10-15 днів двічі на рік.

Етіологічна терапія: при інвазії гедьмінтами - дегельмінтизація, при раку і поліпозі шлунка - зазвичай гастректомія.

Прогноз сприятливий щодо ліквідації дефіциту вітаміну В12 і фолієвої кислоти, нормалізації гемопоєзу, ліквідації анемії. За відсутності змін і тяжких патологічних процесів у травній системі працездатність відновлюється повністю.

### **Профілактика**

Профілактика полягає у виділенні груп ризику з профілактичним призначенням хворим ціанокобаламіну по 500 мкг 1 раз на місяць. Групами ризику є хворі на атрофічний гастрит та хронічні ентерити, пацієнти, які перенесли тотальну чи субтотальну резекцію шлунка чи масштабну резекцію тонкого кишечника. Хворі обов'язково перебувають на диспансерному обліку у гематолога та гастроентеролога, оскільки у більшості випадків причину дефіциту вітаміну В12 неможливо усунути. Необхідний обов'язковий контроль раз на півроку аналізу крові та фіброгастроскопія.

**Прогноз** сприятливий для одужання. Приклад В12-дефіцитної анемії свідчить, що науковий прогрес, відкриваючи патогенетичні механізми захворювань, переводить їх із



категорії невиліковних у категорію сприятливих для лікування.

### **Зміни в ротовій порожнині при мегалобластній анемії**

Класичним симптомом мегалобластної анемії є глосит Хантера, що виражається в появі на дорсальній поверхні язика хворобливих яскраво-червоних ділянок запалення, що поширюються по краях і кінчика язика, часто захоплюючи весь язик. Нерідко на язиці фіксують висипання афт, розповсюджується і на інші відділи слизової оболонки порожнини рота, глотки, стравоходу, в подальшому запальні явища стихають, сосочки язика атрофуються, язик стає гладким, блискучим («лакований язик»). За даними Хантера, аналогічні зміни розвиваються в слизовій оболонці всього шлунково-кишкового тракту. В основі клінічних проявів глоситу лежать атрофічні зміни епітелію язика. Ділянки десквамації епітелію можуть захоплювати всю поверхню язика або розташовуватися у вигляді вкрапель, утворюючи дугоподібні або витягнуті червоні смуги, нерідко нагадують латинські літери V або U. Язик при пальпації в'ялий, його поверхня покрита глибокими складками, його край у вигляді щербин. В ділянці вуздечки язика, його кінчика і бічній поверхні нерідко з'являються множинні ерозії, очевидно, обумовлені травмою зубами або протезами. Характерно відсутність нальоту на язиці у хворих на мегалобластну анемію. Десквамація епітелію може виникати і на інших ділянках слизової оболонки (губи, щоки, м'яке піднебіння, піднебінні дужки та ін); вона не виявляється на яснах. Крім зазначених змін, у хворих нерідко виявляється множинний карієс; постійне травмування слизової оболонки зруйнованими зубами нерідко ускладнює перебіг патологічного процесу. В епітелії язика відзначається зменшення кількості смакових цибулин, а збережені цибулини зазнають некробіотичних змін; в ділянці желобоватих сосочків розвиваються дегенеративні зміни нервових волокон. Ці зміни нерідко розвиваються і в м'язовій тканині язика. При цитологічному дослідженні відзначається збільшення цитоплазми і ядра злущених шиповидних клітин слизової оболонки щоки; виявляються гіперхромія ядер і нерівномірний розподіл в них хроматину, відмічається поліморфізм клітинного складу (макро-і полінуклеоз, макроцитоз, анізоцитоз). В епітелії слизової оболонки щоки відзначається незначна кількість глікогену.

### **V. Матеріали для самопідготовки**

#### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

Основні причини В-12- фолієво дефіцитної анемії

Значення вітаміну В-12 та фолієвої кислоти в організмі

Профілактика мегалобластної анемії, роль лікаря-стоматолога

#### **Б. Тести та задачі для самопідготовки і самокорекції**

1. Для мієлограми хворого з В<sub>12</sub>-дефіцитною анемією характерний:

**A. Мегалобластичний тип кровотворення**

**B. Нормобластичний тип кровотворення з подразненням еритроїдного паростка**

**C. Спустошений кістковий мозок**

2. Гіперхромний мегалобластний гіпорегенераторний характер має:
- A. **B12-дефіцитна анемія перед лікуванням**
  - B. залізодефіцитна анемія перед лікуванням
  - C. B12-дефіцитна анемія під час лікування
  - D. залізодефіцитна анемія під час лікування
3. Можливою причиною B12-дефіцитної анемії є:
- A. Хламідіоз;
  - B. **Дифілоботріоз;**
  - C. Малярія;
  - D. Туляремія;
4. B12-дефіцитна анемія може супроводжуватись всім названим нижче, крім
- A. **нефропатії**
  - B. фунікулярного мієлозу
  - C. жовтяниці
  - D. збільшення печінки та селезінки
5. Зовнішній фактор Касла це:
- A. **Ціанкобаламін**
  - B. Тіамін
  - C. Піридоксин
  - D. Аскорбінова кислота
6. Кільця Кебо та тільця Жоллі з'являються при:
- A. хронічній залізодефіцитній анемії;
  - B. гострій постгеморагічній анемії;
  - C. **при B<sub>12</sub>-дефіцитній анемії;**
  - D. при гемолітичній анемії;
7. Проявом фунікулярного мієлозу є:
- A. Ахілічні проноси;
  - B. **Атактична хода;**
  - C. Емоційна лабільність;
  - D. Печіння язика;
8. Фунікулярний мієлоз характерний для:
- A. залізодефіцитної анемії;
  - B. **B<sub>12</sub>-дефіцитної анемії;**
  - C. гемолітичної анемії;
  - D. будь-якої анемії;

9. Який фактор необхідний для усмоктування вітаміну В12?

- A. соляна кислота;
- B. гастрин;
- C. гастромукопротеїн;**
- D. пепсин;
- E. фолієва кислота.

10. Яка ознака не характерна для В12-дефіцитної анемії?

- A. збільшення колірного показника;
- B. прискорення ШОЕ;
- C. макроцитоз;
- D. зниження кількості еритроцитів;
- E. колірний показник не змінюється.**

11. Хворий 65 років скаржиться на загальну слабкість, поганий апетит, задуху, набряки. Об-но: виражена блідість та помірна іктеричність шкіри і слизових оболонок, виражена одутлість обличчя, набряки гомілок. Лімфовузли не збільшені. Тони серця ослаблені, систолічний шум над верхівкою. Язик малиново-червоний. Печінка на 3-4 см виступає з-під ребра, чутлива при пальпації. Пальпується край селезінки. Ан.крові: ер- $1 \times 10^{12}$ /л, Нб-40 г/л, КП-1,2, тр- $140 \times 10^9$ /л, лейк- $3,2 \times 10^9$ /л. Зустрічаються гіперсегментовані нейтрофіли. Ваш попередній діагноз:

- A. Хвороба Мінковського-Шоффара
- B. Анемія В12-дефіцитна**
- C. Хронічний мієлолейкоз
- D. Еритромієлоз
- E. Вірусний гепатит

12. При якій з зазначених нижче анемії може бути такий аналіз крові: ер -  $2,0 \times 10^{12}$ /л, Нб-86 г/л, КП-1,3, ретикулоцити - 6%, тромбоцити -  $140 \times 10^9$ /л, лейк-  $3,7 \times 10^9$ /л, е-1%, п-4%, с-63%, л-26%, м-6%, анізоцитоз +++, макроцитоз еритроцити з тільцями Жоллі, поїкілоцитоз ++, ШОЕ - 28 мм/год.

- A. Залізодефіцитна
- B. Гіпопластична
- C. В12 (фолієво) дефіцитна**
- D. Мікросфероцитарна Мінковського-Шоффара
- E. Таласемія

13. Хворий 42 років скаржиться на слабкість, втомлюваність, похитування при ходьбі, біль у животі. Вважає себе хворим протягом 2 років. Об-но: блідість, субіктеричність шкіри. Згладженість сосочків язика. Тони серця ослаблені, систолічний шум над верхівкою. Печінка і селезінка збільшені. Ан.крові: ер-  $2,4 \times 10^{12}$ /л, Нб-100 г/л, КП-1.25, макроцитоз, тільця Жоллі, кільця Кебота, тр- $50 \times 10^9$ /л.

Фіброгастроуденоскопія: атрофічний гастрит. Ваш попередній діагноз:

- A. Хронічний гепатит
- B. Гемолітична анемія
- C. Хронічний мієлолейкоз
- D. В12-дефіцитна анемія**
- E. Імунна тромбоцитопенія

14. Хвора 62 років скаржиться на загальну слабкість, біль у лівому підребер'ї, схуднення на 8 кг протягом 6 місяців, відсутність апетиту. Об-но: шкіра та слизові оболонки бліді, з жовтушним відтінком. ЧСС-100 за хв. Тони ослаблені. Печінка та селезінка збільшені. Ан.крові: ер.-  $1,5 \times 10^{12}/л$ , Нб-75 г/л, КП-1,3, лейкоц.- $3,2 \times 10^9/л$ , п-2%, с-54%, л-44%. ШОЕ - 62 мм/год. Тільця Жоллі, кільця Кебота; мегалоцити. Ваш діагноз:

- A. В12-дефіцитна анемія**
- B. Пухлина підшлункової залози
- C. Хронічний гепатит
- D. Гемолітична анемія

15. Хвора, 66 років, скаржиться на задишку, біль у кінчику язика, парестезії рук. Оперована з приводу шлункової кровотечі. Об-но: сосочки язика згладжені, Ps – 100 за 1 хв., систолічний шум над верхівкою, печінка та селезінка не збільшена. Неврологічний статус: порушення чутливості, сухожильні рефлекси Д(S). ЗАК: Ер- $2,7 \times 10^{12}/л$ , Нб -84 г/л, КП-1,2, ретикулоцити-1%, еоз.-2%, пал.-3%, сегм.-64%, лімф.-26%, мон.-5%, ШОЕ -17 мм/год. Макрооцитоцити. Залізо сироватки крові – 17,3 мкмоль/л. Діагноз?

- A. В12 (фолієво) дефіцитна анемія**
- B. Аутоімунна гемолітична анемія
- C. Сидероахрестична анемія
- D. Гіпопластична анемія
- E. Анемія Мінковського - Шоффара

16. У 68-річного хворого, що страждає на ІХС, почастишали приступи за груднинного болю, збільшилася потреба в нітрогліцерині, з'явилася задишка при незначному навантаженні. ЕКГ без динаміки. В аналізі крові: ер. – 2,4 Т/л, Нб – 70 г/л, КП – 1,2, лейкоц. – 3,8 г/л, тромб. – 130 г/л, ШОЕ – 26 мм/год. Від обстеження кісткового мозку хворий відмовляється. Яке призначення виправдано в цій ситуації?

- A. Вітамін В12 в/м**
- B. Препарати заліза всередину
- C. Збільшення добової дози нітропрепаратів
- D. Трансфузія еритроцитів

17. Хвора, 50 років, скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, тяжкість у верхній половині живота, парестезії кінчиків пальців верхніх та нижніх кінцівок. Об-

но: шкіра жовтушна, язик малинового кольору, гладенький, Гепатомегалія. В крові: Нb – 90 г/л, ер –  $2,3 \times 10^{12}$ /л, рц. – 0,2%, КП –1,2, макроцитоз; тільця Жоллі, кільця Кебота. Який метод лікування буде найбільш доцільним?

- A. Застосування вітаміну В12**
- В. Застосування десфералу
- С. Переливання крові
- Д. Використання препаратів заліза
- Е. Застосування преднізолону

18. Хворий скаржиться на втрату апетиту, почуття важкості в надчерев'ї, пронос. Шкіра бліда жовтушна, язик малинового кольору, гладкий, блискучий, при пальпації біль в надчерев'ї. ЗАК: Ер. -  $2,5 \times 10^{12}$ /л, Нb -96 г/л, К.п. - 1,2, Л. -  $2,9 \times 10^9$ /л, ШОЕ-30 мм/г., спостерігаються тільця Жоллі, кільця Кебота. З якого препарату слід розпочати лікування?

- A. Ціанокобаламін**
- В. Тардіферрон.
- С. Глоберон.
- Д. Феррум-лек.
- Е. Ферроплекс.

19. Хвора І., 58ми років скаржиться на слабкість підвишену втомлюваність, серцебиття, запаморочення, оніміння кінцівок і “ползання мурашок”. На протязі багатьох років хворіє хронічним гастритом. Об'єктивно: шкіра бліда, легка іктеричність; атрофія сосочків язика. Серцеві тони приглушені, систолічний шум над верхівкою серця. В крові: еритроцити –  $1,6 \times 10^{12}$ /л, Нb – 64 г/л; тромбоцити –  $48 \times 10^9$ /л; лейкоцити –  $3 \times 10^9$ /л; еозинофіли – 1%; палочкоядерні – 1%; сегментоядерні – 39%; лімфоцити – 52%; моноцити – 8%; ШОЕ – 20 мм/г, макроцитоз. Яка анемія розвинулась у хворой?

- A. В12-дефіцитна**
- В. Гостра постгеморагічна
- С. Залізодефіцитна
- Д. Фолієводефіцитна
- Е. Гемолітична

20. Хворий Б., 57 років, поступив до клініки зі скаргами на слабкість, швидку втомлюваність, головні болі, запаморочення, шум в ушах, підвищення температури до субфебрильної, відчуття пекучості на кінці язика, затруднене ковтання їжі, відчуття “повзання мурашок”, оніміння кистей рук, стоп, порушення координації рухів. Хворіє більше 5 років. Об'єктивно: стан середньої тяжкості, шкіра бліда, лимоного відтінку. Серце: тони ослаблені, систолічний шум на верхівці, тахікардія. АТ - 110/65 мм рт.ст. Живіт при пальпації м'який, дещо болісний в епігастральній ділянці, печінка збільшена на 4 см, поверхня її гладка. Селезінка на 2 см виступає із під лівого подребр'я. Ан. крові: Ер- $1,8 \times 10^{12}$ /л, Нb – 59 г/л, Кп- 1,3, ретикул.- 2%, тромб-

120x10<sup>9</sup>/л, мегалобласти 2 : 100, лейкоцити - 2,2x10<sup>9</sup>, ю-1%, п-8%, с-45%, лімф.-40%, мон-5%, ШОЕ - 30мм/час. В мазку анізоцитоз, пойкилоцитоз, макроцити, тільця Жоллі, кільця Кебо, полісегментовані нейтрофіли. Ваш діагноз?

- A. Хвороба Адісона-Бірмера (В-12-дефіцитна анемія)**
- B. Анемія Мінковського-Шофара
- C. Залізодефіцитна анемія
- D. Гіпопластична анемія
- E. Гемолітична анемія

21. Хвора 42 років скаржиться на загальну кваліть, швидку втомлюваність, нудоту, зниження апетиту, схильність до проносів, парестезії в ногах. 12 років працювала вчителем, останні 2 роки - лаборант хімічної лабораторії, де має контакт з бензином, бензолом, ацетоном. Шкіряні покриви і видимі слизові оболонки бліді, склери субіктеричні. Пульс 82 уд. за хв., АТ-140/80 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, приглушені. Дихання везикулярне. Язик - яскраво червоний, гладкий, з атрофованими сосочками. Живіт м'який, болючий в епігастрії. Край печінки виступає з-під реберної дуги на 3 см, ущільнений, не болючий. В неврологічному статусі: сухожилльні рефлекси рівномірно підвищені, гіпестезія по типу "гольф". Аналіз крові: Нв-110 г/л, Ер-2,8x10<sup>12</sup>/л, Л-4,6x10<sup>9</sup>/л, мегалобласти - 2%, мегакаріюцити - 4%, п/ядерні - 4%, с/яд.-52%, лімф.-26%, мон.-12%, макро-, анізо- і пойкилоцитоз, Тр -156x10<sup>9</sup> /л, ШОЕ - 26 мм/год. Шлункова Рн-метрія вказує на ахілію. Фіброгастроскопія - атрофічний гастрит, поліп шлунку. Вкажіть попередній діагноз:

- A. В12 (фолієво) дефіцитна анемія**
- B. Гастрогенна залізодефіцитна анемія
- C. Гіпопластична анемія
- D. Гемолітична анемія
- E. Хронічна інтоксикація бензолом

## **VI Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Сідеропенічний синдром при залізодефіцитній анемії".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## ТЕМА 14. ГІПОПЛАСТИЧНІ, АПЛАСТИЧНІ ТА ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ.

### I. Актуальність теми

**Гіпо- і апластичні анемії** відносяться до мієлоапластичного синдрому (МАС) – це група станів, різних за етіологією і патогенезом, основні клінічні прояви яких обумовлені пригнічуванням кістково-мозкового кровотворення. В наш час - ХХІ сторіччя, коли з'явилися великі проблеми в екології, радіаційному стані, широкому застосуванню хімічних похідних, проблема МАС стала актуальною. Регенераторна здатність кісткового мозку може бути подавлена парціально (тобто частково, в одному напрямку) чи тотально (у всіх напрямках). Найбільш яскравими парціальними формами МАС є гіпо- і апластичні анемії, при яких у першу чергу пригнічується еритропоетична функція кісткового мозку, і агранулоцитоз, що характеризується пригніченням гранулоцитарного паростка кісткового мозку. Тотальний МАС зветься панмієлофтиз.

**Гемолітичні анемії** – це синдроми, зумовлені скороченням життя еритроцитів внаслідок внутрішньоклітинних дефектів або під впливом зовнішніх чинників. Вроджені гемолітичні анемії є великою проблемою в тропічних країнах. Набуті гемолітичні анемії переважно зустрічаються аутоімунні форми ( в анамнезі може бути перенесене інфекційне захворювання, інтоксикація або лімфопроліферативне захворювання, системне захворювання сполучної тканини, захворювання печінки). При огляді хворого – іктеричність склер, шкіри, у деяких хворих – збільшення селезінки. В аналізах крові – анемія нормохромного типу, ретикулоцитоз, позитивна проба Кумбса, непряма білірубінемія.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів цих видів анемії, коли слизова оболонка, ясна в ротовій порожнині стають блідими, можливий виразковий та некротичний процес. Тому знання про гіпо-, апластичну та гемолітичні анемії є актуальними в стоматологічній практиці.

**II. Мета навчання** – навчити діагностувати гіпо-, апластичні та гемолітичні анемії, знати етіологію, особливості патогенезу, класифікацію, особливості клінічних проявів різних анемії, в тому числі в ротовій порожнині, навчити методам діагностики цієї патології в гематології, принципам лікування, визначення прогнозу, методам профілактики, особливостям ролі стоматолога в профілактиці цих захворювань.

### III. Основні учбові цілі

#### Вміти:

- Надати визначення анемії: гіпо-, апластичної, гемолітичних;
- Визначити етіологічні та патогенетичні фактори ;

- Користуватись класифікаціями анемії за важкістю, перебігом та в залежності від походження (спадкові та набуті), (з внутрішньо судинним та поза судинним гемолізом – для гемолітичних);
- Аналізувати клінічні прояви анемії і зміни в лабораторних аналізах крові, стерильній пункції, трепанобіопсії, тести на гемоліз, резистентність еритроцитів, УЗД селезінки, печінки;
- Проводити диференціальну діагностику з іншими видами анемії, мієлодиспластичним синдромом;
- Вміти оцінити патогномонічні симптоми в ротовій порожнині при різних видах анемії;
- Скласти план сучасного лікування гіпо-, апластичної та гемолітичних анемії;
- Визначити прогноз для хворих з цими анеміями;
- Визначитися у ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці цих анемії та її ускладненнях;

#### **Знати:**

- Основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики гіпо- апластичної та гемолітичних анемії;
- Питання етіології, патогенезу та клініко-лабораторної діагностики цих анемії;
- Особливості клінічних проявів цих анемії та проведення диференціальної діагностики між ними;
- Який план обстеження необхідно для цього скласти;
- Принципи лікування гіпо-, апластичної та гемолітичних анемії в залежності від виду гемолізу та їх походження;
- Критерії щодо трансплантації кісткового мозку, трансфузії компонентів крові;
- Прогноз та методи профілактики;
- Роль лікаря-стоматолога в профілактиці цих анемії;
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

#### **IV. Зміст теми**

**Апластична анемія** - це порушення гемопоезу, якому притаманна редукція еритроїдних, мієлоїдних, мегакаріоцитарних елементів у кістковому мозку та панцитопенія в крові.

Етіологія: радіація, інтоксикація бензином та інсектицидами, медикаментозні засоби (проти судомні, сульфаніламідні препарати, хлорамфенікол, цитостатики та ін.), вірусні інфекції ( гепатит А, вірус Епштейна-Барр, парно вірус В19, СНІД), спадкові імунодефіцити, хромосомні аномалії, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, аутоімунний процес.

Патогенез: зниження кількості та аномалії гемопоетичних стовбурових клітин, дефект



структур мікрооточення (відсутність клітинних і гуморальних факторів, аномалії стромальних клітин). Дискутується роль посилення апоптозу, імунопатологічних механізмів у генезі набутих апластичних анемії. Апластичні анемії з ізольованим ураженням лише еритроїдного ростка звичайно мають аутоімунний характер.

### **Класифікація апластичних та гіпопластичних анемії**

1. Спадкові анемії:

Гіпопластичні анемії з загальним ураженням гемопоезу:

А). спадкова гіпопластична анемія з загальним ураженням гемопоезу та вродженими аномаліями розвитку (анемія Фаншоні);

Б). спадкова родинна гіпопластична анемія з загальним ураженням гемопоезу без вроджених аномалій розвитку (анемія Екстрена-Дамешека);

2. Спадкова парціальна гіпопластична анемія з вибірковою пошкодженням еритропоезу (анемія Блекфена-Даємонда);

11. Набуті гіпо-, апластичні анемії:

1. із загальним пошкодженням гемопоезу:

А). гостра апластична анемія;

Б). підгостра гіпопластична анемія;

В). хронічна гіпопластична анемія.

2. з вибірковою пошкодженням еритропоезу (парціальна червоно-клітинна гіпопластична анемія).

**Гіпопластичні стани** – об'єднують у собі апластичну анемію, гіпопластичну (за ВООЗ цей термін правомочний) та парціальну аплазію.

Червоний кістковий мозок знаходиться в плоских кістках, хребті, тазових кістках, навколосуглобових кісткових ділянках. Це найбільший паренхіматозний орган у людини (у людини масою 60 кг кістковий мозок становить 5 кг). У здорової людини гістологічна картина кісткового мозку представлена таким чином - 50% гемопоетичних тканини, 50% - стромальні клітини (жир, епітеліодні клітини). Зміст стовбурових клітин в кістковому мозку (кровотворному органі здорової людини) становить 0,05% у порівнянні з усією масою. **Діагноз апластичної анемії гістологічний!**

У хворих на апластичну анемію є "гарячі кишені" – збережені осередки гемопоезу. Кількість цих вогнищ визначає ступінь тяжкості апластичної анемії.

**Клінічні прояви.** Апластична анемія - це периферична панцитопенія, обумовлена аплазією всіх паростків мієлопоезу кісткового мозку. При апластичній анемії відзначається анемія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія. Звідси клініка: тромбоцитопенія проявляє себе геморагічним синдромом, який проявляється спонтанно - некупіруемими матковими, гемороїдальними, шлунковими кровотечами, кровоточивістю з ясен; спонтанними крововиливами на слизовій губ, в шкіру, підшкірну клітковину. Масивні крововиливи в сітківку бувають причиною повної сліпоти хворого з апластичною анемією. Ступінь геморагічного синдрому може бути різним (аж до крововиливів у мозок). Гранулоцитопенії призводить до розвитку вторинної інфекції, яка може бути бактеріальної і грибової. Можливий сепсис. У ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту існує сапрофітні флора, яка при

гранулоцитопенії викликає виразкове ураження слизової оболонки, некротична ангіна. Часто буває грибкове ураження шлунково-кишкового тракту, кандидосепсис та ін. При анемії Фанконі: затримка у рості, порушення розвитку фаланг пальців, елементи мікроцефалії, порушення розвитку кістяка.

**Лабораторні дані.** Гематологічними ознаками аплазії кісткового мозку є виражена анемія (концентрація гемоглобіну може падати до 20-30 г/л). Анемія частіше нормохромна і макроцитарна, число ретикулоцитів знижене. Вміст заліза в сироватці крові нормальний або підвищений, насичення трансферину близько до 100%. У ряді випадків відзначається підвищення рівня фетального гемоглобіну і еритропоєтину, ШОЕ збільшена до 40-60 мм/год, лейкопенія (нейтропенія з відносним лімфоцитоз) і тромбоцитопенія, іноді до повного зникнення тромбоцитів з крові. При пункційній біопсії кісткового мозку отримують малу кількість ядерних клітин (міелокаріоцитів) або вони зовсім відсутні, при гістологічному дослідженні відзначають заміщення гемопоетичних тканин жирової тканиною. Однак, навіть якщо біопсію проводять в різних місцях, то вона не відображає стан усього кісткового мозку: на аутопсії виявляють острівці кровотворення (гарячі кишені), що містять двуядерні і багоядерні еритроїдних клітини, серед значно спустошеного кісткового мозку.

### **Лікування**

Перш ніж обрати тактику лікування, у хворого визначають ступінь тяжкості апластичної анемії за складом периферичної крові.

Виділяють **важку форму** апластичної анемії при якій: кількість ретикулоцитів менше 1 промілі; кількість гранулоцитів менше 0,5 млрд. на літр. Тромбоцитів менше 20 млрд. на літр. Пацієнти з тяжкою формою, як правило, не реагують на імуносупресивну терапію, прогноз несприятливий, якщо не зробити пересадки кісткового мозку. Трансплантацію роблять від HLA-родинного донора (sibling). Операція трансплантації кісткового мозку є найдорожчою в медицині взагалі і кожен хворий реєструється в міжнародних реєстрах. Гинуть хворі в основному протягом першого року (причини - це швидше за все неприживлення трансплантата, або важка реакція на трансплантат). Повне одужання у дорослих становить 60%, а у дітей - 80%. Чим старше пацієнт тим більш виражена реакція на трансплантат, і тим більший ризик ускладнень і нижче виживаність. Останнім часом стали використовувати як донорів батька чи матір (ідеально HLA - ідентичні брат, сестра в 25% випадків). Період відновлення триває до 2 років. При **неважких формах** і за відсутності донора проводиться імуносупресивна терапія. 1) Антилімфоцитарний імуноглобулін (випускається інститутом переливання, виробництва США, Франції). 2) Циклоспорин А. (Сандіmun). 3) Метипред ( глюкокортикостероїдний гормон). 4) гемопоетичні фактори росту - агранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (лейкомакс, фірма Sandoz), 5) гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (лейкоген, фірма Roche), 6) еритропоєтин, 7) тромбопоєтин.

## **Гемолітичні анемії**

**Визначення.** До цієї групи входять різноманітні анемічні стани, які виникають внаслідок посиленого руйнування еритроцитів (гемолізу) до закінчення їх нормального строку життя.

**Етіологія.** Згідно з міжнародною класифікацією захворювань, розрізняють дві групи гемолітичних анемій: зумовлені екзоеритроцитарними (токсичні, інфекційні, імунні) і ендоеритроцитарними (патологія мембран, ферментів, порушення синтезу і структури ланцюгів глобіну) пошкоджувальними чинниками.

**Патогенез.** Руйнування еритроцитів супроводжується виходом гемоглобіну в оточуюче середовище і розпадом строми. Якщо гемоліз проходить в клітинах системи фагоцитуючих мононуклеарів (в селезінці, печінці, кістковому мозку) при його надмірності збільшується вміст непрямого білірубіну в сироватці крові і виділення продуктів катаболізму гема з калом (стеркобіліноген) і сечею (уробіліноген). Високий вміст білірубіну в жовчі (плеохромія) часто викликає утворення пігментних каменів в жовчному міхурі і жовчовивідних шляхах. Внутрішньоклітинний тип гемолізу (анемія, жовтяниця, сплено- і гепатомегалія) в більшості випадків розвивається при ендоеритроцитарних клітинних дефектах (спадкових і набутих). При руйнуванні еритроцитів від екзогенної дії хімічних речовин (в т.ч. і лікарських препаратів), яду змій, павуків, бджіл, термічних, механічних та інфекційних факторів (збудників малярії, грампозитивні і грамнегативні бактерії та ін.) переливанні несумісної крові та інших імунних конфліктах -розвивається внутрішньо- судинний тип гемолізу з гемоглобінемією, гемоглобінурією, нерідко з картиною шоку і гострої ниркової недостатності. В периферичній крові при гемолітичних анеміях спостерігається гіперретикулоцитоз (більше 5%), в кістковому мозку – різке подразнення червоного ростка зі зниженням співвідношенням лейкоцитів та еритроцитів.

### **Класифікація гемолітичних анемій (Л.І. Ідельсон, 1974)**

#### **I. Спадкові:**

- 1) еритроцитопатії, зумовлені дефектом мембрани: спадковий мікросфероцитоз (хвороба Мінковського-Шоффара);
- 2) ензимопатії: несфероцитарні гемолітичні анемії;
- 3) гемоглобінопатії: таласемія (порушення синтезу глобіну);
- 4) серпоподібноклітинна анемія (аномалії структури гемоглобіну) тощо.

#### **II. Набуті:**

- 1) імунні: гемолітична хвороба новонароджених, після переливання несумісної крові, медикаментозні, аутоімунні;
  - 1) пароксизмальна нічна гемоглобінурія (хвороба Маркіафави - Мікелі);
  - 2) зумовлені хімічними пошкодженнями: свинцем, кислотами, дефіцитом вітаміну E, тощо;
  - 3) при механічному ушкодженні еритроцитів (маршова, гемоглобінурія при протезуванні клапанів та ін.);
  - 4) гемолітико-уремічно-тромбоцитопенічний синдром Гассера.

**Клінічна картина.** Група спадкових гемолітичних анемії характеризується переважно внутрішньоклітинним (селезінковим) гемолізом. Найбільш поширеним захворюванням у цій групі є **спадковий мікросфероцитоз - хвороба Мінковського-Шоффара:** Якщо підвищений гемоліз виникає в ранньому дитинстві, то відзначається деформація черепа (баштовий, квадратний), сидлоподібний ніс, порушуються будова і розташування зубів. Постійний симптом - жовтяниця. Пізніше з'являються скарги загально-анемічного характеру, носові кровотечі, приступи жовчних кольок внаслідок утворення пігментних каменів. При клінічному обстеженні відзначається жовтушність шкіри і слизових оболонок із оливковим відтінком. Виявляються також спленомегалія, гепатомегалія, збільшення непрямого білірубину в плазмі і відсутність його в сечі, ретикулоцитоз і мікроцитоз, еритроцитоз.

**Наявність сфероцитозу** підтверджується дослідженням осмотичної резистентності еритроцитів щодо гіпотонічних розчинів хлориду натрію. У нормі гемоліз еритроцитів починається при концентрації 0,48% NaCl, завершується - при 0,28%. При хворобі Мінковського-Шоффара гемоліз може починатися при концентрації хлориду натрію, близькій до фізіологічної (0,70%), а повний розпад еритроцитів - при 0,4%.

Серед **набутих гемолітичних анемії** частіше трапляється імунна форма (80%). Вона зумовлена руйнуванням еритроцитів у периферичній крові і еритрокаріоцитів у кістковому мозку антитілами. Необхідно розрізняти ідіопатичні форми імунної гемолітичної анемії та вторинної гемолітичної анемії на фоні гемобластозів, дифузних захворювань сполучної тканини, хронічних активних гепатитів тощо.

**Ідіопатичні імунні гемолітичні анемії** - гетерогенна група захворювань. Симптоматика ідіопатичної імунної гемолітичної анемії з **тепловими аглютининами** характеризується болем у попереку, в ділянці серця, задишкою (синдром гострої гіпоксії). Одночасно розвивається гемолітичний синдром: жовтяниця, спленомегалія, гепатомегалія. У крові відзначається зниження вмісту гемоглобіну - до 50 г/л і нижче, нормохромія. У більшості хворих виявляється високий ретикулоцитоз - вище 30%. Однак при пошкодженні еритрокаріоцитів кісткового мозку можливі гіпорегенераторні гемолітичні кризи, які супроводжуються зниженням ретикулоцитів - до 0,3-0,1%.

У діагностиці ідіопатичної імунної гемолітичної анемії із **холодовими аглютининами** вирішальне значення має підвищена чутливість до низької температури, синдром Рейно, прискорення ШОЕ. Нерідко після охолодження виникає кропивниця, збільшуються печінка і селезінка (непостійний симптом), знижується рівень гемоглобіну до 80 г/л, незначно підвищується вміст білірубину. Загострення хвороби спостерігається взимку, ремісія - влітку.

**Пароксизмальна холодова гемоглобінурія** - найбільш рідкісна форма ідіопатичної аутоімунної гемолітичної анемії. Вона виявляється приступами ознобу, гарячки, болем у животі, нудотою, блюванням, появою чорної сечі, після переохолодження виникає синдром Рейно. У період кризи різко знижується вміст

гемоглобіну, число еритроцитів, збільшується селезінка, з'являється жовтяниця шкіри. Після кризи ці симптоми зникають.

**Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ, хвороба Маркіафави-Мікелі)** – набута гемолітична анемія, зумовлена дефектами мембрани еритроцитів в результаті соматичної мутації клітини-попередниці мієлопоєзу. При ПНГ в периферичній крові циркулюють дві популяції еритроцитів: нормальна і з патологічного клону, клітини якого руйнуються внутріклітинно в присутності комплементу при зниженні рН крові (нижче 7,2). Гемоглобінурія спостерігається переважно вночі, у зв'язку з розвитком в цей період ацидозу. Найбільш характерні симптоми – виділення темної сечі (гемоглобінурія, гемосидеринурія) після сну і приступи болю в животі, що викликані тромбозами дрібних мезентеріальних судин, помірна спленомегалія. Появі гемоглобінурії сприяють: інфекція, вакцинація, оперативні втручання, фізична перенапруга, трансфузії свіжої крові, препарати заліза. Перебіг хвилеподібний, періоди гемолітичних кризів можуть змінюватися відносним клінічним благополуччям.

**Маршова гемоглобінурія.** У здорових людей (спортсменів, солдатів) після тривалої ходьби або бігу на протязі кількох годин появляється чорна сеча (гемоглобінурія), інколи болі в ногах, блювота. Анемії і патологічних змін в еритроцитах не знаходять. Причиною гемоліза вважають незвичне розташування судин ступні і близькість капілярної сітки до поверхні шкіри. Перебіг доброякісний.

**Механічному пошкодженню** (фрагментації) піддаються еритроцити при мікроангіопатіях, і дисемінованому внутрішньосудинному згортанні крові, в тому числі, при гемолітично-уремічному синдромі Гассера: клітини “розрізаються” нитками фібрину. Частіше хвороба виникає у дітей у віці від 7 міс. до 15 років, після інфекції або вакцинації. Характерно швидкий розвиток гострої ниркової недостатності, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії внаслідок формування внутрішньосудинних тромбів. Прогноз захворювання несприятливий: смертність складає від 5 до 23%.

#### **Загальні діагностичні критерії гемолітичних анемій**

1. Жовтяниця з гіпербілірубінемією за рахунок непрямого білірубіну (не більше 75 мкмоль/л).
2. Гіперхолія калу (темне забарвлення), уробілінурія, гемоглобін – і гемосидеринурія (при внутрішньосудинному гемолізі).
3. Спленомегалія, гепатомегалія (за рахунок гемосидероза при внутрішньоклітинному гемолізі).
4. Анемія нормохромна, нормо- і макроцитарна (при аутоімунних гемолітичних анеміях, ферментопатіях та ін.).
5. Гіперретикулоцитоз (більше 5%).
6. Зниження осмотичної резистентності еритроцитів (при мікросфероцитозі).
7. Нормобластний тип кровотворення.

8. Позитивний результат антиглобулінового тесту (проби Кумбса): прямого (при аутоімунних гемолітичних анеміях з наявністю антитіл на поверхні еритроцитів) або непрямого (при наявності антитіл в сироватці).

9. Зниження тривалості життя еритроцитів (до 15-20 днів).

### **Зміни в ротовій порожнині при гіпопластичні, апластичні та гемолітичні анемії**

Пацієнти пред'являють скарги на болі і печіння в язиці. Характерна малокровна слизова оболонка порожнини рота. Можливі глибокі тріщини в кутах рота, сухість слизової оболонки ротової порожнини і губ. Може бути атрофія ниткоподібних сосочків, в результаті чого поверхня язика стає блискуче-полірованою.

В порожнині рота спостерігаються дрібні або великі крововиливи на слизовій оболонці щік, неба, частіше ясен. Дрібні крововиливи на ясенній каймі надають їй темно-червоне з коричневим відтінком забарвлення. Якщо присутній зубний камінь то він пофарбований в бурий колір. Бувають кровотечі від дрібних травм слизової оболонки, при стоматологічних маніпуляціях.

Виразково-некротичні зміни в порожнині рота називають гінгівостоматитом Венсана, його відрізняють болі в порожнині рота, особливо при прийомі їжі, кровоточивість ясен, посилене слиновиділення, запах з рота. Некрози слизової оболонки порожнини рота відзначаються в області ясен з можливим переходом на ділянки щоки, ретромоларную область, тризм і болі при ковтанні. Виразки часто зливаються, уражуючи поверхність до 6 см в діаметрі і всі шари по глибині. Вони мають м'які нерівні краї, по краю ясен товстий некротичний наліт сірувато-зеленого кольору зі смердючим гнильним запахом, після видалення нальоту видно пухке кровоточаще дно. Навколишні тканини набряклі, гіперімовані. Процес може досягти великих розмірів, призвести до некрозу та загибелі кістки альвеолярного відростка.

**Роль лікаря стоматолога** в профілактиці анемії заключається в плановій санації ротової порожнини та використання при протезуванні найменш алергізуючих матеріалів.

**Лікування.** Радикальним методом лікування спадкової мікросферицитарної анемії (хвороби Мінковського-Шоффара) є **спленектомія**. Її застосовують при вираженій анемії, частих гемолітичних кризах, приступах печінкових кольок, гіперспленізмі. Для попередження утворення камінців у жовчовивідних шляхах призначають жовчегінні препарати, дуоденальне зондування з промиванням жовчного міхура, «сліпе» зондування.

Спленектомію рекомендується проводити у віці 15-25 років. При наявності каменів у жовчовому міхурі **одночасно видаляються селезінка і жовчевий міхур**. Переливання еритромаси по життєвих показах: при важкому ступені анемії, після масивних гемолітичних кризів.

Основним засобом для ліквідації кризових гемолітичних станів **при набутих гемолітичних анеміях є глюкокортикостероїди**. У частини хворих криз знімається середньою дозою преднізолону 50-60 мг на добу, у ряді випадків її збільшують до 80-

150 мг на добу. При введенні преднізолону внутрішньом'язово його дозу збільшують удвічі, при внутрішньовенному введенні - вчетверо, порівняно з дозою для приймання всередину. Показниками ефективності лікування є нормалізація температури тіла, припинення зниження рівня гемоглобіну. На третій-четвертий день від початку адекватного лікування гемоглобін починає підвищуватись. При поліпшенні показників крові дозу преднізолону починають знижувати по 2,5 мг через кожних 3-5 днів. При різкому зниженні рівня гемоглобіну переливають еритромасу. У курсовому лікуванні використовують також **імунодепресанти** (6-меркаптопурин, циклофосфан, вінкристин). В останні роки при лікуванні цього захворювання використовують **екстракорпоральні методи (плазмаферез)**, поєднуючи їх з консервативними. У деяких хворих позитивний ефект дає **спленектомія**. Для профілактики тромбозу **вводять гепарин** (від 2,5-5,0 до 10-20 тис. ОД на добу), курантил, трентал. Для попередження гемосидерозу вводять **десферал**.

**Патогенетична терапія ПНГ не розроблена.** В лікуванні цього захворювання використовують **анаболічні стероїди**, які мають антикомплементарну дію (неробол по 5 мг 4 рази в день, оксиметалон до 150-200 мг на добу) курсами 2-3 місяці під контролем функціонального стану печінки (можливий розвиток холестатичного гепатиту). Ці препарати поєднують з **антиоксидантами**, які блокують активацію перекисного окислення ліпідів в еритроцитах при ПНГ (**токоферолу ацетат, еревіт, емоксинін**) на протязі 1-3 місяців. У випадках важкої анемізації проводять **трансфузію розморожених і відмитих (не менше 5 разів) еритроцитів**. Переливання крові і еритромаси строком зберігання менше 7 днів протипоказане у зв'язку з можливістю активації комплекменту. Для профілактики і лікування тромботичних ускладнень використовують гепарин і його низькомолекулярні препарати (фраксипарин, кальципарин), дезагреганти (курантил, тиклід).

## **V. Матеріали для самопідготовки**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

1. Сформулюйте визначення поняття гіпо-, апластичні та гемолітичні анемії .
2. Визначте етіологію кожного виду анемії .
3. Вкажіть ключові ланки патогенезу цих анемії .
4. Наведіть основні положення клінічних класифікацій гіпо-, апластичних та гемолітичних анемії.
5. Назвіть типові клінічні прояви і зміни в аналізах крові при гіпо-, апластичних, різних видах гемолітичних анеміях. Знати особливості кісткового мозку за даними стерильної пункції та трепанобіопсії.
6. Знати лікування кожного виду анемії.
7. Значення санації ротової порожнини для первинної та вторинної профілактики анемії.
- 8.Знати прогноз та працездатність при гіпо-, апластичній та гемолітичних анеміях.

## **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня знань.**

### **Завдання 1**

Який з цих лабораторних показників є найбільш характерним для гемолітичної анемії?

- A. Збільшений рівень трансферинів у сироватці
- B. Ретикулоцитоз**
- C. Низький рівень еритропоетинів
- D. Гіпертромбоцитоз
- E. Кровоточивість.

### **Завдання 2**

Який з перерахованих симптомів буде спостерігатися у хворих на апластичну анемію?

- A. Спленомегалія
- B. Лімфаденопатія
- C. Лейкопенія**
- D. Виражений ретикулоцитоз
- E. Гіпертромбоцитоз.

### **Завдання 3**

Які порушення не характерні для гіпопластичної анемії?

- A. Зниження числа еритроцитів та рівня гемоглобіну крові
- B. Тромбоцитопенія
- C. Збільшення лейкоцитів крові**
- D. Виразково-некротичні процеси
- E. Збільшення еритро-, лейко-, тромбоцитарних антитіл.

### **Завдання 4**

В аналізі крові: ер.- $2,8 \times 10^{12}$ /л, Нв-80 г/л, кп-0,8, ретикулоцити-20%, лейкоцити- $7,5 \times 10^9$ /л, е- 2%, п-4%, с-54%, л-37%. М-3%, тромбоцити- $200 \times 10^9$ /л, ШОЕ-15мм/год, мікросфероцитоз. Які додаткові дослідження треба провести для підтвердження діагнозу?

- A. Стернальна пункція
- B. Дослідження вмісту вітаміну В12 в крові
- C. Дослідження вмісту заліза в сироватці крові
- D. УЗД печінки і селезінки
- E. Дослідження осмотичної резистентності еритроцитів.**

### **Завдання 5**

Збільшення селезінки у дорослих вже в початковій стадії захворювання характерне для:

- A. гемолітичних анемій**



- В. гіпопластичних анемії
- С. хронічного гепатиту
- Д. ентероколіту
- Е. залізодефіцитної анемії.

#### **Завдання 6.**

Хворий, 24 роки, скаржиться на слабкість, лихоманку, жовтяницю. Об'єктивно: температура  $-38,5^{\circ}\text{C}$ , АТ-100/60 мм рт. ст., ЧСС-102/хв. Шкіра бліда з жовтяничним відтінком. Живіт м'який, безболісний. Печінка виступає на 2 см. Селезінка виступає на 2 см з-під лівого під ребер'я. У крові: ер.-  $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб - 92 г/л, ретикулоцити-26%. Найбільш вірогідний попередній діагноз?

- А. Гемолітична анемія**
- В. Гостра постгеморагічна анемія
- С. Гострий гепатит
- Д. В12-дефіцитна анемія
- Е. Апластична анемія.

#### **Завдання 7**

Хворий, 18 років, скаржиться на періодичну появу жовтяничного забарвлення шкіри, слабкість, тяжкість в лівому під ребер'ї. Об'єктивно: лімфовузли не збільшені, печінка біля краю реберної дуги, селезінка на 3 см нижча за реберну дугу. Загальний аналіз крові: ер.- $2,7 \times 10^{12} /\text{л}$ , Нб - 84г/л, КП - 0,96, ретикулоцити -18%, мікросфероцити. Непрямий білірубін – 32 мкмоль/л, в сечі- гемосидерин, вміст заліза в сироватці крові- 23,5ммоль/л. Ваш діагноз?

- А. Анемія Мінковського-Шофара**
- В. Аутоімунна гемолітична анемія
- С. Сідероахрестична анемія
- Д. Гіпопластична анемія
- Е. В12, фолієво- дефіцитна анемія

#### **Завдання 8**

Хворий, 58 років, тривалий час лікувався препаратами барвінку. Скаржиться на слабкість, задишку, часті носові кровотечі. Об'єктивно: пульс – 100 уд.в 1 хв., систолічний шум над верхівкою, печінка і селезінка не збільшені. В аналізі крові: ер.-  $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб - 70г/л, КП- 0,87, ретикулоцити-0%, лейкоцити- $2,4 \times 10^9/\text{л}$ , еозинофіли-2%, пал.-3%, с/я-64%, лімфоцити-26%, моноцити-5%, тромбоцити-  $80 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ-27мм/год. Залізо сироватки крові-17,3 мкмоль/л. Ваш діагноз?

- А. В12- фолієво-дефіцитна анемія
- В. Аутоімунна гемолітична анемія
- С. Гіпопластична анемія**
- Д. Апластична анемія
- Е. Залізодефіцитна анемія

### Завдання 9

Хворий, 24 років, направлений на консультацію до гематолога з приводу рецидивуючої жовтяниці, спленомегалії. Аналіз крові: ер.- $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб-108г/л, кп-1,0, ретикулоцити-15%, середній діаметр еритроцитів - 5,0 мкм, загальний білірубін - 65мкмоль/л, непрямий – 60,0 мкмоль/л, прямий - 5,0 мкмоль/л. Збільшений вміст стеркобіліну в калі, сечі. Ваш попередній діагноз?

- A. Синдром Жильбера
- B. Анемія-Аддісона- Бір мера
- C. Таласемія
- D. Анемія Мінковського-Шоффара**
- E. Хвороба Маркіафаві-Мікеллі

### Завдання 10

У хворого після прийому допегіту з'явилася жовтяниця шкіри і слизових оболонок, збільшилась селезінка. В аналізі крові: ер.- $2,3 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб-72г/л, кп-0,84, лейкоцити-  $15 \times 10^9/\text{л}$ , ретикулоцити- 26%. Непрямий білірубін в сироватці крові- 37 мкмоль/л. У сечі і калі підвищений рівень стеркобіліну. Який аналіз допоможе верифікувати діагноз?

- A. Вміст вітаміну В12 в крові
- B. Сироваткове залізо
- C. Коагулограма
- D. Протеїнограма
- E. Осмотична резистентність еритроцитів.**

### Завдання 11

У хворого 20 років, впродовж останніх 2 місяців спостерігається наростаюча слабкість, кровоточивість (шкірні геморагії, носові кровотечі), субфебрильна температура. Лімфатичні вузли, печінка і селезінка не збільшені. Аналіз крові: Нб - 50г/л, ер.-  $1,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , кп - 1,0, лейкоцити-  $1,8 \times 10^9/\text{л}$ , пал.-1%, с/я- 38%, еозинофіли- 1%, лімфоцити- 55%, моноцити- 5%, тромбоцити-  $30 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ- 60мм/год. Який попередній діагноз?

- A. Апластична анемія**
- B. Гостра лейкемія
- C. Залізодефіцитна анемія
- D. Гемолітична анемія
- E. В12-дефіцитна анемія

### Завдання 12

Хворий 28 років, у минулому відзначалась слабкість, періодичне виникнення легкої жовтяниці. Після сильного переохолодження виник озноб, біль в м'язах, а також у верхній половині живота. Через день помірна жовтяниця, темний кал і сеча. При дослідженні визначається помірне збільшення печінки і селезінки. Жовтяниця

шкіри і слизових оболонок. Аналіз крові: Нь - 80г/л, еритроцити-  $2,0 \times 10^{12}$ /л, КП - 0,8, тромбоцити-  $230 \times 10^9$ /л, лейкоцити-  $9,5 \times 10^9$ /л, формула без змін, ШОЕ- 20мм/год., білірубін- 77,0 мкмоль/л, прямий- 8,6 мкмоль/л. Про яке захворювання йде мова?

- A. Загострення хронічного холециститу
- B. Гостре інфекційне захворювання
- C. Залізодефіцитна анемія
- D. Хронічний гепатит
- E. Гемолітична анемія.

#### **VI Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Сучасна діагностика анемій".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## ТЕМА 15. ГЕМАТООНКОЛОГІЧНІ ХВОРОБИ.

### I. Актуальність теми.

**Гематоонкологічні хвороби (ГОХ)** – це злякисні захворювання кровотворних тканин з первинною локалізацією патологічного процесу у кістковому мозку. При цьому в патологічний процес втягується периферійна кров, багато інших систем організму, зокрема тканини лімфомакроцитарної системи. Відповідно до Міжнародної гістологічної і цитологічної класифікації пухлинних захворювань кровотворної і лімфоїдної тканин, в основу якої покладений клітинний склад новоутворень і характер поширення, **пухлини системи крові, або гемобластози**, поділяють на дві групи: **лейкози (лейкемії)- системні** пухлинні захворювання кровотворної тканини; та **лімфоми- регіонарні** пухлинні захворювання кровотворної і/або лімфоїдної тканини. Такий розподіл є значною мірою умовним, оскільки обмежений пухлинний ріст і дифузна пухлинна інфільтрація можуть мати місце одночасно або послідовно в одного і того ж хворого. ГОХ - актуальна проблема практичної охорони здоров'я України. Результати великих епідеміологічних досліджень останнього часу показали наявність суттєвих змін у структурі поширеності хвороб крові та кровотворних органів (ХККО). Незважаючи на певні успіхи в лікуванні ГОХ, у більшості індустриальних країн ця патологія залишається серед найважливіших причин захворюваності у працездатному віці, охоплюючи від 1 до 3,5% дорослого населення. За останні роки відмічається явна тенденція до зростання цієї важкої патології як серед дорослих, так і серед дітей (омолодження), висока летальність зберігається, ріст частоти випадків нелімфоїдних форм лейкемії. Тому проблема лейкемії у медичній практиці надзвичайно висока.

**Лейкемії і лімфоми**, включаючи лімфому Ходжкіна, складають приблизно 8% від всіх злякисних новоутворень, і всі разом входять до числа шести найчастіших видів злякисних пухлин. У США щороку на лейкемії хворіє біля 25000 чоловік, із них вмирає 15000-20000. Рівень смертності в останньому десятилітті різко знизився в результаті підвищення ефективності терапії.

**Гострі лейкемії** складають біля 50-60% від всіх лейкемій, причому гостра мієлобластна лейкемія зустрічається дещо частіше, ніж гостра лімфобластна лейкемія.

**Хронічні лейкемії** складають біля 40-50% від всіх лейкемій, причому хронічна лімфоцитарна лейкемія зустрічається дещо частіше, ніж хронічна мієлоцитарна лейкемія. В той же час у дітей доля лейкемій в структурі онкопатології займає майже половину всіх злякисних новоутворень, що зустрічаються в дитячому віці.

Тому профілактичні та терапевтичні заходи повинні застосовуватися, в першу чергу, у пацієнтів з високим ризиком виникнення ГОХ.

Найбільш виражений позитивний вплив на результати лікування ГОХ в останні роки мало вдосконалення алгоритмів лікування, спрямованих на ліквідацію бластних кризів, відновлення процесу нормального кровотворення та профілактику ускладнень.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології,

ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики ГОХ з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на ГОХ.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати гематоонкологічні хвороби та надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Знати:**

- Основні директивні документи МОЗ України щодо протоколів діагностики, лікування та профілактики захворювань в гематології;
- Сучасні погляди на етіологію та патогенез (онко- та протоонкогени).
- Поняття про пухлинну трансформацію, дисемінацію та прогресію.
- Класифікація ВООЗ. Загальні принципи лікування (програмна цитостатична та супровідна терапія, ускладнення). Оцінка ефективності.
- Роль лікаря-стоматолога в діагностиці, лікуванні проявів та ускладнень терапії гематоонкологічних хвороб
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

#### **Вміти:**

- Проводити опитування та фокусоване фізикальне обстеження пацієнтів з основними гематоонкологічними захворюваннями.
- Виявляти основні типові варіанти перебігу та ускладнення захворювань гематологічної системи.
- Складати план обстеження хворих з основними гематоонкологічними захворюваннями(ГОХ).
- На підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження проводити диференційний діагноз, обґрунтовувати діагноз при захворюваннях гематологічної системи.
- Призначати лікування, визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при захворюваннях гематологічної системи.
- Діагностувати пухлинну трансформацію клітин крові, дисемінацію та прогресію, надавати первинну лікарську допомогу при цих станах.

#### **Оволодіти:**

- Навичками аналізувати дані лабораторних та інструментальних методів дослідження (загальні аналізи крові , сечі , біохімічні та гістохімічні аналізи крові, мієлограма, УЗД печінки та селезінки).
- Навичками оцінки змін ротової порожнини у хворих з гематоонкологічною патологією.
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

## IV. Зміст теми

### Етіологія

Екзогенні фактори (віруси, іонізуюче випромінювання, у т.ч. мобільні та радіотелефони, TV, монітори, хімічні речовини)

Ендогенні фактори (аплазії КМ з різних причин, імунодефіцитні стани, генетичний чинник)

### Патогенез

- Концепція багатоступевого утворення лейкемічних клонів
- Первинне ураження гемопоезу на рівні поліпотентних стовбурових клітин, які стають першоосною лейкемічного клону
- Порушення проліферації клітин зі збереженням диференціації (доброякісне зростання)
- Порушення апоптозу, імунні порушення
- Вторинні мутації через нестабільність кліткового геному, можливість появи гібридних форм бластних клонів
- Порушення проліферації та диференціації (злоякісне зростання)
- Проліферація в кістковому мозку, накопичення маси пухлинних клітин
- Пригнічення нормального кровоутвоєння, лейкемічна інфільтрація органів та тканин, лімфоїдних органів
- Аутоімунні та інфекційно-запальні ускладнення

### Діагностика

*Типові клінічні прояви:*

- підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, зниження апетиту, наростаюча слабкість, в'ялість, анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія спочатку тільки у кістковому мозку,
  - бластна трансформація кісткового мозку, збільшення лімфоїдних вузлів, органів, поява пухлинних інфільтратів, пригнічення нормального кровотворення;
- Основні клінічні синдроми: гіперпластичний, геморагічний, анемічний, інтоксикаційний
  - інфекційні ускладнення: легень, ССС, ШКТ

*Атипові прояви :*

- двобічна припухлість привушних або інших слинних залоз
- збільшення нирок
- підшкірні вузлики
- неврологічні розлади, внутрішньочерепні лейкемічні ураження
- ураження гонад.

*Обов'язкові методи обстеження:* скарги, анамнез, огляд, пальпація, перкусія, аускультация.

*Додаткові лабораторні методи обстеження:* клінічні аналізи: розвернутий аналіз крові, електроліти крові, коагулограма, мієлограма, аналіз сечі.

*Додаткові методи обстеження:* Rn-дослідження ОГК, УЗД органів черевної

порожнини, ЕКГ, Цитохімічні маркери реакції: на глікоген, PAS реакції (ГЛЛ), кисла фосфотаза – Т-кліт., пероксидаза (пероксидаза + ліпіди)-, неспецифічний естерон, імуноглобулінів на поверхні клітинних мембран.

### **Зміни слизової оболонки порожнини рота**

Досить часто ураження слизової оболонки порожнини рота є першими ознаками захворювань крові (особливо при відсутності наочних місцевих причин виникнення уражень). Не слід нехтувати ціми симптомами, оскільки своєчасна діагностика і комплексне лікування гематолога та стоматолога дозволяє запобігти розвитку на слизовій більш тяжких наслідків (і не тільки на слизовій оболонці рота).

Серед проявів ГОХ: геморагія, виразково-некротичні ураження, гіперплазія та інфільтрація. Слизова оболонка десни набрякла, гіперемована, легко кровоточить. Приєднується некроз з утворенням болючих виразок. Кровотечі та виразково-некротичні вогнища з'являються на язиці й інших ділянках порожнини рота. Травмування провокує появу елементів уражень. Виразка при гостром лейкозі починається як невелика ділянка некрозу, що оточена вінцем синюватою кольору на тлі блідої слизової оболонки. Процес швидко розповсюджується, й незабаром біля зубів або на інших ділянках з'являються дефекти епітелію з брудно-сірим нашаруванням, що відрізняється бридким гнилісним запахом. Болючі язви розповсюджуються впродовж зубів на переддвір'я порожнини рота, під язиком, на піднебенні, а також на більш заглиблені тканини. Травма, особливо видалення зубу, призводить до сильної кровотечі, а тому – утворення глибокої виразки. При гострому лейкозі часто виникає інфільтрація сполучувальної тканини десен мієлоїдними клітинами, через це десна виглядає як набрякла, закриває до 2/3 коронки зубу. Можлива також гіперплазія десен. Спроба хірургічного одсічення гіперплазованих ділянок або інфільтратів одразу викликає кровотечу, а тому – виникнення виразки. Глибока інфільтрація тканин призведе до ураження періодонту та розшатанню зубів. Гістологічні дослідження виявляють інфільтрацію сполучувальної тканини мієлоїдними елементами: великі полігональні клітини з неправильним ядром. При *хронічних лейкозах зміни* менш злоякісні. Мієлоїдний лейкоз починається повільно, непомітно. Пізніше з'являються болі в ділянці живота, блідість шкіри, слабкість, виснаження. Виразний симптом з боку порожнини рота - геморагії десни на тлі синюватої або блідої набряклої слизової оболонки, що поєднується з кровотечами з інших ділянок при відсутності запалення. Приєднання некротичних, виразкових процесів погіршує картину. *Лімфоїдний лейкоз* супроводжується значним збільшенням лімфатичних вузлів, а також утворенням пухлиноподібних вузлів, або інфільтратів, на слизовій оболонке щік, язика, дужках й піднебенні. Інфільтровані десни збільшуються у розмірах настільки, що вкривають всю коронку зубу. Виразково-некротичні процеси бувають рідше, ніж при гострих лейкозах. Видалення зубу призведе до тяжкої кровотечі.

Ускладнення через хіміотерапію: на тлі зниження місцевих захисних механізмів, локального розладу кровотоку слизова оболонка порожнини рота стає чутливою до

токсичних впливів протипухлинних засобів, банальної мікрофлори та інших пошкоджуючих впливів. Суб'єктивні відчуття, такі як печія та потовщення слизової оболонки, зміна смакових відчуттів, дизкомфорт у порожнині рота, у більшості людей з'являються на 3–5-й добу після введення хімотерапевтичних препаратів. Множинні ураження слизової оболонки, що характеризуються порушенням цілісності епітелію, викликає різку болючість слизової губ, язика, неможливість відкрити рота, приймати їжу, що погіршує загальний стан. Істотно знижується рівень гігієни порожнини рота через відмову чистити зуби (поява болючих ерозій та виразок). Крім того, збільшення кількості нашарування, підвищене злучення епітелія викликає зростання активності грибової та змішаної флори. У більшості пацієнтів відмічаються кровотечі десен, котрі нерідко спостерігаються навіть на тлі різкої блідості десни і всієї слизової оболонки порожнини рота. Після введення метотрексату розвивається набряк слизової оболонки, часто приєднується помутніння епітелію. Нерідко спостерігається ярка гіперемія слизової оболонки порожнини рота. Такі елементи уражень, як нашарування, можуть спостерігатись самостійно або супроводжують ерозії. На тлі комплексного застосування місцевих засобів некротичні плівки і нашарування пигментуються. Елементи уражень у вигляді поодиноких ерозій на СОПР реєструються частіше, ніж множинні ерозії, що зливаються. У більшості випадків зустрічаються по 3–4 елементи висипу, що локалізовані на невеликих ділянках слизової оболонки. Значно рідше в порожнині рота з'являються виразки, що довго не загоюються, після епітелізації яких залишаються рубці. Призначення хіміопрепаратів, що пригнічують імунітет, потребує бактеріологічного обстеження вогнищ ураження стосовно виявлення *Candida*. Вірусологічні тести підтверджують можливу герпетичну природу вогнищ на слизовій оболонке. Результати лабораторних аналізів дозволяють диференціювати кандидозний, герпетичний та некротичний мукозит.

### **Роль стоматолога у профілактиці ГОХ.**

По-перше – це санація порожнини рота. Вона передбачує повноцінне лікування та видалення розтрощених зубів, зубних нашарувань, лікування захворювань пародонта або вже наявних уражень слизової рота. Окрім цього проводиться заміна неякісно поставлених пломб, протезів, металічних протезів, що виготовлені з різних металів та інше. Така санація дозволяє усунути багато факторів, які травмують або подразнюють слизову оболонку рота. Також це значно зменшує кількість мікрофлори у порожнині рота, яка також може бути причиною запалень. Усунення вогнищ інфекційних процесів з організму при санації порожнини рота значно зменшує можливість виникнення сенсібілізації організму, алергічних реакцій та захворювань внутрішніх органів. Своєчасне лікування при санації дистрофічно-запальних захворювань пародонту та запальних уражень слизової оболонки рота є надійним методом профілактики, тому що в санованій ротовій порожнині значно рідше виникають ураження слизової оболонки, що «запускають», а потім підтримують активність системних уражень організму, захворювань внутрішніх органів, і крові в першу чергу через її велике функціональне навантаження.



## V. Матеріали для самопідготовки

### A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:

Фактори ризику гематоонкологічних захворювань.

Клінічна і лабораторна діагностика гематоонкологічних захворювань.

Методи виявлення гематоонкологічних захворювань у населення.

Обов'язкова програма обстеження хворого на гематоонкологічне захворювання.

Клінічна класифікація гематоонкологічних захворювань .

Принципи лікування гематоонкологічних захворювань.

### B. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь

**Завдання 1.** Хворий 64 років, скаржиться на болі в кістках, пітливість, загальну слабкість, головокружіння. Об-но: болючість кісток при перкусії. Аналіз крові: Ер.- 2,6 г/л, Нв-89 г/л, КП-0,92, Л-6,4 г/л, е-1, б-0, п-4, с-64, л-29. Тр.-170 г/л. ШОЕ-58 мм/год. Загальний білок – 137 г/л. Який метод дослідження у данному випадку є найбільш інформативним для верифікації діагнозу?

A. Дослідження кісткового мозку

B. Електрофорез сироваткових білків

C. Рентгенографія кісток

D. Іонограма

E. Загальний аналіз сечі

**Завдання 2.** Хворий, 59 років, скаржиться на приступоподібний біль кінчиків пальців, їх почервоніння. Об-но: шкірні покриви вишньово-червоні. АТ-170/95 мм рт.ст. Спленогепатомегалія. Аналіз крові: Ер.-7,9 г/л, Нв-179 г/л, КП-1.01, Нт-71%, Л-13,2 Г/л, е-6, б-2, с-9, п-63, л-18, м-2. Тр.-430 Г/л. ШОЕ-1 мм/год. Який метод дослідження є найбільш інформативним для верифікації діагнозу?

A. Коагулограма

B. Міслограма

C. УЗД печінки і селезінки

D. Іонограма

E. Цитохімічне дослідження лейкоцитів

**Завдання 3.** Пацієнт 25 років захворів гостро. Температура тіла 39,5<sup>0</sup>С , дрижання, підвищена пітливість. Збільшений лімфатичний вузол. Через 2 тижні лікування антибіотиками т тіла зберігається субфебрильна, підвищена пітливість. Аналіз крові: Ер. -  $3 \times 10^{12}$ /л, Нв-90г/л, Л- $13 \times 10^9$ /л, б-3%, э-7%, п-9%, с-63%, л.7%, м.-11%, ШОЕ-58мм. Яке додаткове обстеження потрібно провести?

A. Біопсію шийного лімфатичного вузла

B. Загальний аналіз сечі

C. Біохімічне обстеження крові

D. Рентгенографію органів грудної порожнини

Е. Консультація лор-лікаря

**Завдання 4.** В стаціонар потрапила дитина 3 місяців. При огляді на тілі петехіальний висип, лейкеміди, генералізованій лімфаденіт, гепатоспленомегалія. Виражений анемічний та інтоксикаційний синдроми. Які обстеження треба провести для уточнення діагнозу?

- А. Ехокардіоскопію
- В. Спинномозкову пункцію
- С. Дослідження мієлограми**
- Д. УЗД органів черевної порожнини.
- Е. Біопсію лімфатичних вузлів.

**Завдання 5.** У хворого Р., 19 років, в аналізі периферичної крові виявлено : кількість лейкоцитів-  $4,2 \times 10^9$ /л, гемоглобін – 50,0 г/л, еритроцити –  $2,5 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити –  $80,0 \times 10^9$ /л, бласти – 47%, сегментоядерні нейтрофіли – 11%, моноцити – 10%, лімфоцити – 32%. Які першочергові додаткові обстеження необхідні хворому для встановлення діагнозу?

- А. Цитологічне дослідження кісткового мозку**
- В. Проба Кумбса, функціональні проби печінки.
- С. Протеїнограма, коагулограма.
- Д. Електроліти крові та сечі.
- Е. Сечова кислота крові, КЛС.

**Завдання 6.** Одним з клінічних проявів синдрому пухлинної інтоксикації при гострому лейкозі є:

- А. Збільшення печінки
- В. Лихоманка**
- С. Свербіння шкіри
- Д. Кровоточивість
- Е. Збільшення лімфатичних вузлів

**Завдання 7.** Хвора 56 років поступила в клініку зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, задуху при ходьбі, відчуття печіння в язиці, затерпнення кінцівок. Хворіє 5 місяців. Об-но: шкіра та видимі слизові оболонки бліді; гомілки пастозні; лімфовузли не збільшені. Тони серця приглушені, над верхівкою систолічний шум. Язик малиново-червоного кольору, сосочковий шар згладжений. Живіт м'який, печінка виступає на 2 см з-під ребра, селезінка - на 1 см, неболюча. Ан.крові: ер-  $1,0 \times 10^{12}$ /л, Hb-60 г/л, КП-1,5; лейк- $2,5 \times 10^9$ /л, п-6%, с-57%, л-36%, м-1%, ШОЕ-62 мм/год., мегалоцити в полі зору. Назвіть основний діагностичний метод для верифікації даного захворювання:

- А. Визначення осмотичної резистентності еритроцитів
- В. Визначення заліза сироватки**

- C. Визначення білірубіну в крові
- D. Аналіз пунктату кісткового мозку**

**Завдання 8.** Хворий 16-и років місяць тому переніс гостре респіраторне вірусне захворювання, з приводу якого лікувався сульфадиметоксином та пеніциліном. Тиждень тому з'явилися болючість у горлі при ковтанні, біль у яснах, температура тіла підвищилась до  $39^{\circ}\text{C}$ . У зв'язку з різким погіршенням стану госпіталізований. Об-но: шкіра бліда; язик сухий; на слизових оболонках ясен, твердого та м'якого піднебіння, язика, мигдаликів некротичні виразки, які вкриті брудно-сірим нашаруванням. Ан.крові: ер- $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв-100 г/л, лейк- $80 \times 10^9/\text{л}$ , с-22%, м-3%, бластні клітини-75%, ШОЕ-65 мм/год. Ваш діагноз:

- A. Медикаментозний агранулоцитоз
- B. Гострий лейкоз**
- C. Гіпопластична анемія
- D. Лейкемоїдна реакція за лімфоцитарним типом

**Завдання 9.** Який з наведених факторів може призвести до розвитку гострого лейкозу?

- A. Отруєння барбітуратами
- B. Крововтрати
- C. Хімічні мутагени**
- D. Азотемія
- E. Переохолодження

**Завдання 10.** Хворий 60 років, протягом 5 місяців скаржиться на сухість у ротовій порожнині. Об-но: шкіра і слизові оболонки бліді, гомілки пастозні. Стерналія. Лімфовузли не збільшені. Над верхівкою серця - систолічний шум. Язик малиново-червоного кольору, папілярний шар згладжений. Живіт м'який. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см, селезінка - на 1 см, неболюча. Ан.крові: ер- $1,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв-60 г/л, КП-0,7; лейк- $2,5 \times 10^9/\text{л}$ , е-1%, п-5%, с-57%, л-36%, м-1%, ШОЕ - 62 мм/год. Мегалоцити поодинокі в полі зору. Анізоцитоз (великі макроцити), пойкилоцитоз. Тромбоцити -  $95 \times 10^9/\text{л}$ . Ан.сечі: питома вага - 1024, білок - 0,66 г/л, лейк - 10-12 у п/з, циліндри гіалінові - 0-1 у п/з. Яке дослідження може підтвердити діагноз?

- A. Функціональні проби печінки
- B. Цитологічне дослідження кісткового мозку**
- C. УЗД органів черевної порожнини
- D. Проба Реберга

**Завдання 11.** Хворий, 24 років, скаржиться на біль у горлі, підвищення температури, загальну слабкість. Об-но: шкірні покриви бліді,  $T-38,2^{\circ}\text{C}$ , виразково-некротичні ураження мигдалин, гепатоспленомегалія. Аналіз крові: Ер- $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв-

96 г/л, КП-0,97, Л-17,9 x10<sup>9</sup>/л, е-0, б-0, бласти-49%, с-1, п-29, л-19, м-2. Тр-110 x10<sup>9</sup>/л. ШОЕ – 23 мм/год. Діагноз?

- А. Хронічний лейкоз
- В. Інфекційний мієлолейкоз
- С. Ангіна Симановського
- Д. Гострий лейкоз**
- Е. Гіпопластична анемія

### **Ситуаційні задачі**

**Завдання 1.** Жінка 40 років, скаржиться на значну слабкість, лихоманку, біль в горлі, появу множинних синців на шкірі. Погіршення стану відмічає протягом тижня, хворобу пов'язує з перенесеною ангіною. Об'єктивно: температура - 38,9<sup>0</sup>С, ЧДР - 24 за хв., пульс - 110 уд./хв., АТ-100/65 мм рт.ст. Шкіра бліда, множинні петехіальні висипки на кінцівках, збільшені лімфовузли. В крові: Нв-80г/л; Ер.-2,2x10<sup>12</sup>/л; Лейк.- 3,5x10<sup>9</sup>/л; Бластні клітини - 62%; Е -2%; П -3%; С-19%; Л-13%; Мон.-1%; Тр.- 35,0x10<sup>9</sup>/л. ШОЕ - 47 мм/год

ПИТАННЯ:

1. Попередній діагноз.
2. Які дослідження необхідно провести для уточнення діагнозу.
3. Який прогноз.

*ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ НА ЗАВДАННЯ 1.*

1. Гострий лейкоз
2. Мієлограма, цитохімічне дослідження
3. Сумнівний

**Завдання 2.** Хворий 21 року поступив у клініку зі скаргами на загальну слабкість, наявність носових кровотеч, підвищення температури тіла до 38<sup>0</sup> С, біль у горлі. Початок захворювання пов'язує з переохолодженням. Об-но: стан хворого важкий, на шкірі тулуба - геморагії, ясна кровоточать. Мигдалики рихлі, гіпретрофовані. Симптом стерналгії - позитивний. Підщелепні лімфовузли - збільшені. Ан.крові: ер- 2,4x10<sup>12</sup>/л, Нв-80 г/л, КП-1,0; тр-20x10<sup>9</sup>/л, лейк-2x10<sup>9</sup>/л, е-3%, б-5%, бласти-24%, п- 4%, с-46%, л-18%, ШОЕ-40 мм/год. Сформулюйте попередній діагноз.

*Еталон відповіді на завдання 2:* Діагноз: Гострий лейкоз.

### **Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Питання диференційної діагностики лейкоїдних станів".

**VI.** Контроль знань - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 16. ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ МІЕЛОЇДНІ, ЛІМФОЇДНІ ЛЕЙКЕМІЇ ТА ЛІМФОМИ. ЕТІОЛОГІЯ. ПАТОГЕНЕЗ. ПЕРЕБІГ. ОСНОВНІ СИНДРОМИ. ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ.**

### **I. Актуальність теми**

**Лейкемія (ЛЕ)**– це злоякісне захворювання кровотворних тканин з первинною локалізацією патологічного процесу у кістковому мозку. При цьому в патологічний процес втягується периферійна кров, багато інших систем організму, зокрема тканини лімфомакроцитарної системи. Відповідно до Міжнародної гістологічної і цитологічної класифікації пухлинних захворювань кровотворної і лімфоїдної тканин, в основу якої покладений клітинний склад новоутворень і характер поширення, **пухлини системи крові, або гемобластози**, поділяють на дві групи:

**Лейкози (лейкемії) - системні** пухлинні захворювання кровотворної тканини; та **лімфоми(ЛІ) - регіонарні** пухлинні захворювання кровотворної і/або лімфоїдної тканини. Такий розподіл є значною мірою умовним, оскільки обмежений пухлинний ріст і дифузна пухлинна інфільтрація можуть мати місце одночасно або послідовно в одного і того ж хворого. (ЛЕ та ЛІ) - актуальна проблема практичної охорони здоров'я України. Результати великих епідеміологічних досліджень останнього часу показали наявність суттєвих змін у структурі поширеності хвороб крові та кровотворних органів(ХККО). Незважаючи на певні успіхи в лікуванні (ЛЕ та ЛІ), у більшості індустріальних країн ця патологія залишається серед найважливіших причин захворюваності у працездатному віці, охоплюючи від 1 до 3,5% дорослого населення. За останні роки відмічається явна тенденція до зростання цієї важкої патології як серед дорослих, так і серед дітей (омолодження), висока летальність зберігається, ріст частоти випадків нелімфоїдних форм лейкемії. Тому проблема лейкемії у медичній практиці надзвичайно висока.

**Лейкемії і лімфоми**, включаючи лімфому Ходжкіна, складають приблизно 8% від всіх злоякісних новоутворень, і всі разом входять до числа шести найчастіших видів злоякісних пухлин. У США щороку на лейкемії хворіє біля 25000 чоловік, із них вмирає 15000-20000. Рівень смертності в останньому десятилітті різко знизився в результаті підвищення ефективності терапії.

**Гострі лейкемії** складають біля 50-60% від всіх лейкемій, причому гостра мієлобластна лейкемія зустрічається дещо частіше, ніж гостра лімфобластна лейкемія. **Хронічні лейкемії** складають біля 40-50% від всіх лейкемій, причому хронічна лімфоцитарна лейкемія зустрічається дещо частіше, ніж хронічна мієлоцитарна лейкемія. В той же час у дітей доля лейкемій в структурі онкопатології займає майже половину всіх злоякісних новоутворень, що зустрічаються в дитячому віці.

Тому профілактичні та терапевтичні заходи повинні застосовуватися, в першу чергу, у пацієнтів з високим ризиком виникнення (ЛЕ та ЛІ).

Найбільш виражений позитивний вплив на результати лікування (ЛЕ та ЛІ) в останні роки мало вдосконалення алгоритмів лікування, спрямованих на ліквідацію

бластних кризів, відновлення процесу нормального кровотворення та профілактику ускладнень.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики (ЛЕ та ЛІ) з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на (ЛЕ та ЛІ).

## **II. Навчальні цілі заняття**

1. Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- про місце (ЛЕ та ЛІ) в структурі ХККО, поширеність у різних вікових групах;
- про статистичні дані щодо захворюваності, частоти виникнення ускладнень, летальності, найближчого та віддаленого прогнозу хворих на (ЛЕ та ЛІ);

- про історію наукового вивчення (ЛЕ та ЛІ) та внесок вітчизняних вчених;

2. Студент повинен знати (засвоїти):

- етіологію (ЛЕ та ЛІ);

- ключові ланки патогенезу (ЛЕ та ЛІ);

- клінічну класифікацію (ЛЕ та ЛІ);

- типові клінічні прояви (ЛЕ та ЛІ);

- лабораторну та інструментальну діагностику (ЛЕ та ЛІ);

- ускладнення (ЛЕ та ЛІ);

- принципи лікування (ЛЕ та ЛІ)

3. Студент повинен оволодіти:

Навичками:

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із (ЛЕ та ЛІ), виявлення основних симптомів і синдромів;

- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори (ЛЕ та ЛІ),

- Виявляти типову клінічну картину (ЛЕ та ЛІ),

- Виявляти основні варіанти перебігу та ускладнення (ЛЕ та ЛІ),

- Сформулювати та обґрунтувати попередній діагноз;

- Обґрунтовувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення

- Визначення плану лабораторного та інструментального обстеження хворого (згідно протоколам діагностики (ЛЕ та ЛІ));

Вміннями:

- інтерпретувати результати лабораторних та інструментальних досліджень;

- на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз (ЛЕ або ЛІ),

- надати рекомендації стосовно режиму та дієти хворого на (ЛЕ або ЛІ), враховуючи стадію захворювання, важкість стану та супутню патологію;

– призначати лікування, проводити первинну та вторинну профілактику (ЛЕ або ЛІ) (згідно протоколам лікування) з урахуванням стадії захворювання, наявності ускладнень та супутньої патології.

### **III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)**

- студент повинен навчитись дотримуватися правил поведінки, принципів лікарської етики та деонтології біля ліжка хворого на (ЛЕ та ЛІ);
- оволодіти вмінням встановлювати психологічний контакт з пацієнтом та його родиною;
- засвоїти почуття професійної відповідальності за своєчасність та адекватність надання кваліфікованої медичної допомоги;

### **IV. Зміст теми заняття**

**Неходжкінські злоякісні лімфоми** – це група захворювань, які відносяться до первинно локалізованих злоякісних пухлин лімфатичної системи. Середня частота цих захворювань становить 0,8-1,0 на 100 000 дітей у віці 0-14 років. Найчастішими первинними локалізаціями є лімфатичні вузли ший, кишковик і ретроперитонеальна зона, межистиння і кільце Вальдеєра. Інші часті місця маніфестації – це кістки, центральна нервова система (далі ЦНС), епідуральний простір, яєчка, яєчники, шкіра, м'які тканини.

Існує декілька класифікацій, відповідно з якими неходжкінські злоякісні лімфоми (далі НХЛ) поділяються за своїм походженням з В- чи Т-клітин, а також відрізняються у відповідності до ступеню диференціації на лімфоми низького і високого ступеню злоякісності (Кільська, REAL, ВОЗ-класифікації).

Крім того, за гістологічними ознаками НХЛ поділяються на дифузні (найбільш часті у дітей), фолікулярні та нодулярні (лімфоми „дорослого” типу).

З клінічних міркувань різні види дифузних лімфом дитячого віку крім того поділяються на „лімфобластні” та „нелімфобластні”, оскільки вони значно розрізняються за чутливістю до хіміопрепаратів і потребують внаслідок цього різних типів протокольного лікування.

Найбільш частим симптомом є безболісне збільшення лімфатичних вузлів; при абдомінальній локалізації з'являються болі у череві, може розвинутих кишкова непрохідність; при медіастинальній локалізації відмічається кашель, у провинених стадіях – стридор, синдром верхньої пологової вени (далі ВПВ); для ЦНС ураження характерні симптоми ураження черепно-мозкових нервів, головний біль. Найчастішим симптомом загального характеру є підвищення температури тіла. У продвинених стадіях захворювання може відмічатись збільшення розмірів печінки та селезінки. Симптомами, що вимагають невідкладної допомоги можуть стати синдром ВПВ, трахеокомпресія, тампонада перикарду і плеврит при лімфомі межистиння, олігоанурія з небезпечною гіперкаліємією при інфільтрації нирок, спинальні прояви при епідуральній лімфомі та амавроз при лімфомі передньої камери ока.

**Діагноз** неходжкінської лімфоми вимагає **обов'язкового морфологічного**

**дослідження** уражених лімфатичних вузлів або інших уражених тканин. При появі у різних порожнинах тіла ексудатів (асцит, плеврит, перикардит), або при значному ураженні кісткового мозку (до 20% і більше патологічних клітин) діагноз може бути встановлений *цитологічно* (з обов'язковою верифікацією цитологічного варіанту лімфомних клітин за ФАБ-класифікацією) шляхом здійснення морфо-цитохімічних, імуноцитологічних, а також цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень. За відсутності таких умов необхідно здійснити хірургічну біопсію ураженого лімфовузла/тканини з наступним їх гістологічним дослідженням (**цитологічне дослідження шляхом пункційної біопсії не є за таких умов достатнім**).

У пацієнтів з великою пухлиною межистиння і наявністю дихальних розладів або синдрому ВПВ інвазивні маніпуляції у хворого протипоказані до стабілізації стану після курсу лікування преднізолоном (інколи разом з циклофосфамідом).

Після підтвердження діагнозу лімфоми обов'язковим є **терапевтичне стадіювання патологічного процесу**. Стадіювання передбачає обстеження тіла хворого (особливо усіх груп лімфатичних вузлів), вивчення неврологічного статусу, яєчок, здійснення загального аналізу крові, дослідження кісткового мозку (декілька пункцій них біопсій і, а деяких випадках трепанобіопсія), дослідження ліквору. Базисними крім того є:

- Комп'ютерна томографія (та/або МРТ) уражених зон (обов'язково з внутрішньовенним контрастуванням);

- сонографія черева, шиї та інших зон периферичних вузлів, яєчок;

- рентгенографія грудної клітини в двох проекціях;

- сцинтиграфія скелету;

- лактатдегідрогеназа (далі ЛДГ) сироватки крові.

Перед початком лікування показане визначення електролітів сироватки, креатініну і сечовини, білірубіну та трансаміназ, коагулологічних показників і імуноглобулінів крові, серологічного статусу у відношенні цитопатогенних вірусів, а також вірусів гепатитів А,В,С і ВІЛ. Обов'язкові електрокардіографія (далі ЕКГ), фонокардіографія з визначенням скорочувальної функції шлуночків серця, електроенцефалографія (далі ЕЕГ).

### **Лікування**

Неходжкінські лімфоми дитячого віку є передусім дуже чутливими до хіміопрепаратів, тому **поліхіміотерапія є ультимативним видом їх лікування**. Навіть для обмежених за локалізацією НХЛ без системної полі хіміотерапії (далі ПХТ) виживання хворих можливе лише у 20-30% випадків.

Лікування хворих з лімфобластною неходжкінською лімфомою повинно здійснюватись за схемою лікування гострого лімфобластного лейкозу, тобто у відповідності до Протоколу лікування гострої лімфобласної лейкемії (далі ГЛЛ) (див. додаток). Для пацієнтів з обмеженими стадіями захворювання (I і II) обсяг хіміотерапії обмежується виконанням Протоколу I і M-фази, після чого проводиться підтримуюче лікування; для пацієнтів з продвиненими стадіями (III і IV) Протоколу лікування ГЛЛ виконується у повному обсязі (див. додаток).



Лікування хворих з В-клітинними лімфомами та зі спорідненим з ними В-«зрілоклітинним» гострим лімфобластним лейкозом передбачає повторні короткі курси поліхіміотерапії з включенням середньо/високодозованого метотрексату і високодозового цитозару (див. додаток до протоколу). Критеріями для визначення обсягу поліхіміотерапії – загальної кількості блоків – є стадія захворювання і резектабельність пухлинної маси. По закінченні блокової терапії підтримуюча терапія не проводиться.

Хворим з крупноклітинними лімфомами проводиться блокова терапія у обсязі, що відповідає стадії захворювання (див. додаток).

Обов'язковим елементом лікування хворих з неходжкінськими лімфомами є профілактика або (у випадку ініціального ураження) лікування ЦНС-захворювання шляхом інтратекальних введень цитостатичних препаратів.

У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень під час проведення протокольної хіміотерапії, який обумовлений не тільки глибиною мієлосупресії, так і значним пригніченням імунітету, велике значення мають елементи супроводжуючого лікування.

Хворим з первинно-резистентними процесами, а також в рецидиві захворювання показане проведення аlogenної або аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

**Лімфогранульоматоз** (або хвороба Ходжкіна) відноситься до групи злоякісних лімфом і вражає переважно лімфатичну систему, але може також вражати нелімфатичні органи і тканини. Специфічними для захворювання вважаються одноподібні пухлинні клітини Ходжкіна і багатоядерні клітини Березовського-Ріда-Штернберга, які визначаються у гістологічних препаратах уражених тканин.

За гістологічною класифікацією на основі вмісту різних клітин у специфічній гранульомі виділяють чотири основних типи лімфогранулематозу:

- збагачений лімфоцитами варіант (нодулярний або дифузний);
- варіант нодулярного склерозу (1 та 2 типу за ступенем злоякісності);
- варіант змішаної клітинності;
- збіднений на лімфоцити (варіант лімфоцитарної деплеції).

За класифікацією REAL лімфогранулематоз у варіанті лімфоцитарної переваги має назву «збагаченого лімфоцитами класичного типу хвороби Ходжкіна».

Розрізняють також чотири стадії захворювання за класифікацією Ann Arbor, які у свою чергу поділяються на категорії А і В в залежності від відсутності (А) або наявності (В) під час встановлення діагнозу симптомів загальної інтоксикації (втрата ваги тіла на  $\geq 10\%$  на протязі останніх 6 місяців та/або поява чи персистенція лихоманки понад  $38^{\circ}\text{C}$  та/або підвищена пітливість у нічні години).

Провідними симптомами є безболісне збільшення лімфатичних вузлів (найчастіше шийної та медиастинальної груп), які формують конгломерати/пакети, що може спричинити порушення функцій сумісних органів (трахеї, бронхів або судин), можуть збільшуватись печінка і селезінка. Ураженні екстранодальних структур може проявлятися у вигляді пухлини, випоту, болю, а також порушенням

функцій внутрішніх органів.

Абсолютно необхідним заходом діагностики захворювання є здійснення біопсії ураженого лімфатичного вузла (перевага надається ексцизійній біопсії лімфовузла, яка надає можливість вивчити його архітектоніку) **Пункційна біопсія не є достатньою для встановлення діагнозу лімфогранульоматозу.** Так само вивчення цитологічних препаратів, отриманих під час пункції кісткового мозку або іншого нелімфоїдного органу не є достатнім для визначення їх ураження (для встановлення IV стадії захворювання внаслідок ураження кісткового мозку **абсолютно** необхідним є **здійснення трепанобіопсії**). У випадках масивної медиастинальної пухлини та при небезпеці загрозливих для життя дихальних розладів біопсія проводиться під місцевою анестезією або після попереднього лікування кортикостероїдами. Уражені тканини досліджуються цитологічно (відбитки), гістологічно, імуногістохімічно та, в сумнівних випадках (для диференційної діагностики з неходжкінськими лімфомами), молекулярно-генетичними методами. **Обов'язковим є підтвердження гістологічного діагнозу референтною лабораторією.**

**Терапевтичне стадіювання** передбачає наступний обсяг необхідних клінічних і лабораторних обстежень:

- ретельна документація усіх визначених пальпаторно уражених лімфатичних вузлів (включно з їх розмірами), розмірів печінки і селезінки, обстеження носоглотки (кільця Вальдейера);

- УЗД органів черевної порожнини та периферичних груп лімфовузлів;
- рентгенівське дослідження органів грудної клітини у двох проекціях;
- комп'ютерна томографія грудної клітини (обов'язково з технікою дослідження легенів та м'яких тканин);

- комп'ютерна або магніторезонансна томографія усіх клінічно або сонографічно зареєстрованих як уражені регіонів (для планування променевої терапії та оцінки відповіді на лікування);

- загальний аналіз крові, коагулограма, аланінамінотрансфераза (далі АЛТ), аспартатамінотрансфераза (далі АСТ), гамма-ГТ, лужна фосфатаза (далі ЛФ), лактатдегідрогеназа (далі ЛДГ), креатинін сироватки крові; серологічне дослідження вірусів (вірус Епштейн-Бар (далі ЕБВ), цитомегаловірус (далі ЦМВ), герпесу простого, варіцелли, ВІЛ), токсоплазмозу, кандид, аспергілли, електрокардіографія (далі ЕКГ), сонокардіографія.

Тільки у деяких випадках додатково потрібні:

- комп'ютерна томографія (далі КТ) або ядроно магнітно-резонансна томографія (далі ЯМРТ) черевної порожнини (при сумнівних результатах УЗД);

- Сцинтиграфія скелету (при підозрі на ураження кісток);

- КТ або ЯМРТ-дослідження підозрілих на наявність ураження регіонів.

Починаючи від II B-стадії обов'язково здійснюються 1-2 трепанобіопсії кісткового мозку.

При підозрі на ураження скелету може проводитись біопсія одного з вогнищ. При неможливості точного визначення стадії за даними ультразвукове дослідження

(далі УЗД) або КТ органів черевної порожнини може виконуватись лапаротомічна/лапароскопічна біопсія підозрілих лімфовузлів, тканини селезінки та печінки. Показана біопсія збільшених периферичних лімфовузлів, якщо це необхідно для стадіювання процесу або планування променевої терапії.

**Лікування лімфогранульоматозу** включає комбінацію поліхіміотерапії з опроміненням ініціально уражених регіонів. Найбільш ефективними для дітей та одночасно найменш небезпечними з точки зору віддалених наслідків є схеми ОЕРА/ОРРА і СОРР (Протоколи DAL-HD-90 та GPOH-HD-95), необхідна кількість яких обумовлена стадією захворювання і врахуванням ступеню ураження нелімфоїдних органів (див. додаток). В залежності від кількості циклів поліхіміотерапії в свою чергу планується кумулятивна доза опромінення уражених хворобою регіонів. Не проводиться опромінення ініціально уражених легенів та печінки.

Рішення про обсяг променевої терапії (зони та дози опромінення) повинно прийматись відразу після встановлення діагнозу і визначення стадії захворювання сумісно лікарем – гематолом (онкологом) і лікарем-радіотерапевтом.

Супроводжуюче лікування передбачає мінімізацію можливих інфекційних ускладнень, викликаних як розвитком клінічно значущої нейтропенії, так і значним ступенем імуносупресії, яка зберігається на протязі до 6 місяців від закінчення лікування, а при опроміненні селезінки – більш ніж 1-1,5 роки після його проведення. Обов'язковим є застосування орального ко-тримоксазолу, протигрибкових препаратів, бактеріальної деконтамінації (при загрозі нейтропенії), профілактичне вживання ацикловіру при зниженні абсолютного рівня лімфоцитів (<300/мкл), ретельне дотримання правил гігієни ротової порожнини, інших слизових.

**Оцінка відповіді на лікування** здійснюється, крім пальпації, шляхом повторних рентгенографічних, сонографічних, КТ і ЯМРТ-досліджень первинно уражених хворобою регіонів після кожних 1-2 циклів ПХТ. Ремісія констатується після нормалізації розміру ініціально збільшених груп лімфатичних вузлів, печінки, селезінки.

Моніторинг первинно уражених зон здійснюється кожні три місяці на протязі перших двох років після закінчення лікування, кожні 6 місяців на 3-му і 4-му році, а потім – при виникненні підозри на рецидив захворювання.

При підозрі на рецидив лімфогранульоматозу його діагноз **обов'язково мусить бути підтвердженим гістологічно**, тобто повинна бути здійснена біопсія підозрілої на специфічне ураження тканини/органу.

**Лікування рецидиву та первинно-резистентних форм лімфогранульоматозу** здійснюється шляхом використання сальвадж-поліхіміотерапії та опромінення уражених зон (у випадку прогностично сприятливого рецидиву) або шляхом інтенсивної сальваджної поліхіміотерапії з метою досягнення ремісії з наступним здійсненням аутотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (далі ТСГК), яка показана в усіх інших випадках.

Ранні рецидиви (на протязі року по закінченні ініціального лікування) а також усі рецидиви що виникли в первинно опромінених зонах потребують ТСГК як інтенсифікації лікування.

У випадку наявності абсолютних протипоказань для здійснення мегадозової хіміотерапії з ауто-ТСГК та при рецидиві після ауто-ТСГК показаним є проведення аlogenної ТСГК або паліативне лікування.

**Гострі мієлоїдні лейкози** відносяться до досить поширених онкологічних захворювань, особливо у дитячому віці: частота їх в середньому становить 0,7 випадки на 100 000 дитячого населення на рік. Поняття „гострих мієлолейкозів” об’єднує групу захворювань, які за ВООЗ-класифікацією (сучасна модернізована ФАБ-класифікаційна система) розділяються на 8 варіантів:

- *M0 (гострий недиференційований мієлоїдний лейкоз);*
- *M1 (гострий мієлобластний лейкоз без ознак диференціювання);*
- *M2 (гострий мієлобластний лейкоз з ознаками диференціювання);*
- *M3 (гострий промієлоцитарний лейкоз);*
- *M4 (гострий мієломоноцитарний лейкоз);*
- *M5 (гострий монобластний лейкоз);*
- *M6 (гострий еритроцитарний лейкоз);*
- *M7 (гострий мегакаріоцитарний лейкоз).*

В основі цих захворювань лежить неконтрольоване розмноження малігнізованих (лейкемічних) клітин-попередників мієлоїдного ряду у кістковому мозку з наступним їх розповсюдженням гематогенним шляхом. Найбільш характерною ознакою гострих мієлолейкозів є недостатність кістковомозкового кровотворення внаслідок витіснення нормальних кровотворних клітин малігнізованими, що проявляється розвитком анемії, тромбоцитопенії та нейтропенії з відповідною клінічною симптоматикою. Проліферативний синдром є характерним лише для деяких варіантів захворювання (монобластний лейкоз, мієломонобластний лейкоз) і проявляється частіше у вигляді гепато/спленомегалії, ніж збільшенні лімфатичних вузлів, оскільки малігнізовані лейкемічні клітини мають тропність не до лімфатичної, а до ретикулоендотеліальної системи. З цим також пов’язані також такі характерні для гострих мієлолейкозів ознаки, як інфільтрація нирок, шкіри, ясен, тощо. Ургентні ситуації під час діагностики гострих мієлолейкозів можуть бути найчастіше пов’язані з неконтрольованими кровотечами та/або крововиливами у життєво важливі органи, а також з тяжкими інфекціями (сепсис з загрозою або навіть реалізацією сепсис-шоку).

**Обов’язковими діагностичними заходами** є пункція кісткового мозку з наступними цитологічним, цитохімічним, імуноцитологічними і цитогенетичним / молекулярно-генетичними дослідженнями лейкемічних (бластних) клітин (паралельно морфологічні дослідження також проводяться на бластних клітинах периферичної крові). Абсолютно необхідною є також здійснення діагностичної люмбальної пункції з вивченням ліквору на присутність лейкемічних клітин (бажано здійснення морфологічного дослідження клітин ліквору у цитоцентрифугаті, може проводитись також їх імуноцитологічний або цито/молекулярно-генетичний аналіз). Достатнім для діагнозу гострого мієлоїдного лейкозу є визначення у пункт аті кісткового мозку більше 20% лейкемічних клітин. Враховуючи складності у визначенні природи клітин, які мають морфологію „незрілих”, а також велику

різноманітність морфологічних ознак лейкемічних клітин при різних варіантах гострих мієлолейкозів обов'язковим є проведення референції діагностичних морфологічних матеріалів у лабораторії, яка має значний досвід встановлення діагнозів гострих лейкозів. Прогностичне значення має визначення варіанту захворювання на основі морфо-цитохімічних даних і імуноцитологічних характеристик (*варіанти M0 і M7 визначаються тільки на основі імуноцитологічного аналізу бластних клітин*), наявність прогностично сприятливих чи, навпаки, несприятливих цитогенетичних аномалій, а також оцінка відповіді на терапію за швидкістю редукції бластних клітин в кістковому мозку при виконанні інтенсивного індукційного лікування.

**Лікування гострих мієлоїдних лейкозів** є дуже складною лікувальною технологією, оскільки пов'язане з використанням інтенсивних програм поліхіміотерапії та необхідністю постійної профілактики і лікування викликаних як хворобою, так і терапією, небезпечних для життя хворого ускладнень (рівень летальності під час виконання протокольної хіміотерапії гострих лейкозів може становити 10%). Тому повноцінне куративне лікування хворих на гострий лейкоз повинно проводитись найбільш досвідченим медичним персоналом і тільки у відділеннях, які мають відповідну інфраструктуру (при цих умовах рівень безпідйомного виживання хворих може сягати 50 і більше %).

За основу запропонованого лікувального протоколу прийнята остання версія німецького протоколу Групи VFM, в якій використовуються тільки елементи терапії, які вже довели свою максимальну ефективність у межах цієї терапевтичної стратегії і складається з одного (двох для пацієнтів групи високого ризику) індукційного курсів (AIE, hAM) консолідації ремісії двома блоками (AI, hAM), а також інтенсифікації (HD-AraC/VP-16,hAM). Особливості (зменшення загальної інтенсивності Протоколу і застосування цис-ретіноївої кислоти і індукційному періоді) має лікування хворих на гострий промієлоцитарний лейкоз (варіант M3), а також пацієнти з синдромом Дауна (виключення 2-ї індукції hAM з обсягу терапії, редукція дози Ідарубіцину, виключення краніального опромінення).

Терапія супроводу при виконанні інтенсивної фази хіміотерапевтичного протоколу є дуже масивною і передбачає тотальну деконтамінацію кишковика, постійні трансфузії тромбоконцентрату і еритроцитарної маси, профілактичне та лікувальне застосування антибіотиків широкого спектру дії, антимікотичних препаратів, протівірусних медикаментів, гепатопротекторів, кардіотропних ліків і ферментів, при необхідності – проведення часткового або тотального парентерального харчування.

По закінченні інтенсивної фази поліхіміотерапії передбачається проведення опромінення головного мозку з чотирма інтратекальними введеннями Цитарабіну і підтримуюча терапія 6-тіогуаніном щоденно з чотириденними блоками цитарабіну щомісяця.

Пацієнтам групи високого ризику, які мають несприятливі цитогенетичні аномалії (моносомія (5), моносомія (7), інверсія (3), комплексні аномалії) та/або не

досягли ремісії по закінченні 1-ї індукції пропонується виконання алогенної (при наявності HLA-сумісного донора) або аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин у першій ремісії захворювання.

Хворим, які не досягли ремісії по закінченні 2-ї індукції, показаний перехід на сальваджну хіміотерапію з наступним виконанням процедури алогенної (при наявності донора) або аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

#### **Лікування рецидивів гострих мієлоїдних лейкозів:**

- при ранньому рецидиві (менш ніж 1 рік після встановлення діалізу захворювання) показана протирецидивна терапія за схемою FLAG (Ida-FLAG, Mito-FLAG) або режими на базі використання низькодозового Цитарабіну з наступною алогенною трансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин, (в окремих випадках може також розглядатися аутологічна трансплантація);

- при пізньому рецидиві (1 рік та більше, з моменту встановлення діалізу захворювання) після здійснення протирецидивної терапії за однією з модифікацій схеми FLAG (або на базі використання низькодозового цитарабіну) та при наявності HLA-сумісного сімейного донора показане проведення алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, при відсутності сімейного донора після досягнення другої ремісії показане проведення аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

**Гострий лімфобластний лейкоз** є найбільш поширеною пухлиною дитячого віку; він реєструється з частотою 3-5/100 000 дітей і становить у них близько 30% усіх онкологічних захворювань. Найчастіше це захворювання розвивається у дітей 3-5 років (захворюваність на ГЛЛ у цій віковій групі у 10 разів переважає захворюваність у інших вікових групах).

В основі його лежить неконтрольоване розмноження малігнізованих (лейкемічних) клітин –попередників лімфоїдного ряду у кістковому мозку з наступним їх розповсюдженням гематогенним і лімфогенним шляхом. Найхарактернішою ознакою цієї хвороби є недостатність кістковомозкового кровотворення, яка проявляється розвитком анемії, тромбоцитопенії та нейтропенії з відповідними клінічними симптомами. Крім того у більшості дітей відмічається проліферативний синдром у вигляді гепато/спленомегалії та генералізованого збільшення лімфатичних вузлів (для Т-клітинних форм захворювання характерне також збільшення у розмірах вилочкової залози). У багатьох хворих у дебюті захворювання відмічається значний остеопороз, який інколи призводить до спонтанних переломів кісток.

Ургентної допомоги під час встановлення діагнозу можуть потребувати хворі на Т-клітинний лейкоз внаслідок розвитку синдрому ВПВ або трахеокомпресії. При великій пухлинній масі клінічну проблему навіть до початку специфічного лікування може становити синдром клітинного лізису з наступним розвитком гіперурикемії та ниркової недостатності.

**Обов'язковими діагностичними** заходами є пункція кісткового мозку з

наступним цитологічним, цитохімічним, імуноцитологічним і цитогенетичним / молекулярно-генетичним дослідженням лейкемічних (бластних) клітин (паралельно морфологічні дослідження проводяться також на бластних клітинах периферичної крові). В момент встановлення діагнозу абсолютно необхідною є люмбальна пункція для вивчення кількості клітин у лікворі (бажано здійснювати морфологічне дослідження клітин ліквору у цитоцентрифугаті). Достатнім для діагнозу гострого лімфобластного лейкозу є наявність 25 і більше відсотків бластних клітин у пунктаті кісткового мозку.

Крім базисного клінічного обстеження, при якому визначаються ознаки геморагічного синдрому, інфекцій, порушень з боку внутрішніх органів, неврологічний статус і (у хлопчиків) ураженість ячочок (пальпація, сонографія, при підозрі на ураження – секторальна біопсія), проводиться УЗД органів черевної порожнини, рентгенологічне дослідження органів грудної клітини та можливих (за клінічними симптомами) місць скелетних уражень. Необхідними є ЕКГ, сонокардіографія з визначенням скорочувальної здатності міокарду, ЕЕГ. В деяких випадках за клінічними показаннями проводять КТ чи ЯМРТ голови, грудної клітини та черевної порожнини, сцинтиграфію скелету.

Перед початком лікування обов'язковими є загально клінічний аналіз крові, визначення показників функції печінки та нирок, коагулологічні тести, дослідження на інфекції (віруси гепатитів В, С та інших, ЦМВ, віруси герпесу; бактеріологічні обстеження).

**Лікування ГЛЛ** (неВ-зрілоклітинні варіанти гострого лімфобластного лейкозу – морфологічні варіанти L1 і L2) проводиться шляхом здійснення протокольної поліхіміотерапії, обсяг якої залежить від групи ризику за даним захворюванням, яка визначається у хворого у відповідності до прогностичних факторів. Важливими для прогнозу факторами є вік хворого, об'єм пухлинної маси (за початковим рівнем лейкоцитів крові), наявність прогностично несприятливих цитогенетичних аномалій t(9;22) і t(4;11) та їх молекулярно-генетичних еквівалентів, а також обов'язково оцінюється характер відповіді на ініціальне лікування (кліренс лейкемічних клітин з периферичної крові та кісткового мозку на перших етапах виконання протокольної хіміотерапії). За комбінацією цих факторів розрізняють три основні прогностичні групи – низького, середнього і високого ризику.

Лікувальний протокол складається з Індукції - Протокол I та I', консолідації - Протокол M або mM (останній у 2 варіантах в залежності від дози метотрексату (далі MTX) 1 г/м<sup>2</sup> або 2 г/м<sup>2</sup>) та реіндукції - Протокол II і Протокол III (за основу лікувального протоколу прийняті оригінальний протокол ALL-BFM-2000, ALL IC-BFM-2002 і модифікація оригінального протоколу ALL-BFM-95 у залежності від досвіду і можливостей кожного зі спеціалізованих гематологічних стаціонарів), при цьому (*NB!*) використання Протоколу M з дозою Метотрексату 5 г/м<sup>2</sup> можливе тільки при наявності відповідного лабораторного обладнання для динамічного контролю його рівню у сироватці крові.

Лікування пацієнтів групи високого ризику передбачає виконання інтенсивних елементів (блоків) хіміотерапії у якості консолідації/реіндукції ремісії (блоки HR1,

HR2 і HR3 – загалом 3 або 6 блоків у залежності від варіанту протокольної схеми), що є можливим тільки для стаціонарів, які мають відповідну інфраструктуру і досвід подібної терапії. Обов'язковим елементом лікувального протоколу є підтримуюча терапія з застосуванням оральних цитостатиків. З моменту початку лікування і до закінчення інтенсивної фази терапії хворі отримують профілактичні (або лікувальні у випадку ініціального ураження ЦНС) інтратекальні введення хіміопрепаратів. Загальний період хіміотерапії першої лінії становить при неВ-зрілоклітинному лімфобластному лейкозі 2 роки з моменту її початку.

Деяким групам пацієнтів (при Т-клітинному лейкозі, при нейролейкемії, а також при використанні 1 г МТХ у Протоколі М) проводиться профілактичне/терапевтичне опромінення головного мозку у дозах 12-24 Гр у залежності від наявності ознак первинного специфічного нейроураження, групи ризику і обсягу вже застосованої профілактичної терапії ЦНС.

Контроль відповіді на лікування здійснюється шляхом регулярних пункцій кісткового мозку, вивчення картини ліквору в динаміці, оцінки клінічних проявів. При ліквідації усіх проявів проліферативного синдрому, відсутності лейкоцитарних клітин у лікворі та при наявності < 5% бластних клітин у пунктаті кісткового мозку констатується ремісія захворювання. Якість ремісії можна контролювати шляхом вивчення мінімальної резидуальної хвороби молекулярно-генетичним або імуноцитологічним методами.

У пацієнтів з вкрай несприятливим прогнозом (наявність несприятливих хромосомних аномалій, комбінація ряду прогностично загрозливих факторів і погана відповідь на стандартний обсяг хіміотерапії) показано проведення алогенної трансплантації у першій ремісії захворювання: абсолютно показано є алогенна трансплантація кісткового мозку при наявності несприятливих хромосомних аномалій t(9;22) і t(4;11), а також при комбінації декількох несприятливих факторів, включаючи Т-клітинний фенотип, погану відповідь на ініціальну преднізолонову профазу, і, безумовно, при відсутності повної гематологічної ремісії після завершення I фази Протоколу I.

**Лікування рецидиву гострого лімфобластного лейкозу (неВ-зрілоклітинного)** здійснюється у залежності від прогностичних характеристик рецидиву (час його виникнення, імунофенотип, локалізація) і може включати тільки поліхіміотерапевтичний протокол, або його комбінацію з ауто- чи аллотрансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин у другій ремісії захворювання (основою лікування є сучасний протирецидивний протокол Rez-ALL-BFM-2003). Компонентами хіміотерапевтичного протоколу є блоки F1, F2, R1 і R2, а також Протокол II-Ida. Радикальне лікування рецидиву гострого лімфобластного лейкозу може проводитись тільки у центрах, що мають відповідну інфраструктуру і досвід виконання високодозової інтенсивної хіміотерапії онкогематологічних захворювань.

**Лікування В-зрілоклітинного гострого лімфобластного лейкозу** (морфологічний варіант L3) проводиться ідентично лікуванню IV стадії неходжкінської В-зрілоклітинної лімфоми (див. Принципи лікування злоякісних



неходжкінських лімфом внутрішніх органів, і крові в першу чергу через її велике функціональне навантаження.

### **Особливості змін слизової оболонки порожнини рота при ЛЕ та ЛЛ.**

Досить часто ураження слизової оболонки порожнини рота є першими ознаками захворювань крові (особливо при відсутності наочних місцевих причин виникнення уражень). Не слід нехтувати ціми симптомами, оскільки своєчасна діагностика і комплексне лікування гематолога та стоматолога дозволяє запобігти розвитку на слизовій більш тяжких наслідків (і не тільки на слизовій оболонці рота).

Серед проявів ЛЕ та ЛЛ: геморагії, виразково-некротичні ураження, гіперплазія та інфільтрація. Слизова оболонка десни набрякла, гіперемована, легко кровоточить. Приєднується некроз з утворенням болючих виразок. Кровотечі та виразково-некротичні вогнища з'являються на язиці й інших ділянках порожнини рота. Травмування провокує появу елементів уражень. Виразка при гостром лейкозі починається як невелика ділянка некрозу, що оточена вінцем синюватого кольору на тлі блідої слизової оболонки. Процес швидко розповсюджується, й незабаром біля зубів або на інших ділянках з'являються дефекти епітелію з брудно-сірим нашаруванням, що відрізняється бридким гнилісним запахом. Болючі язви розповсюджуються впродовж зубів на переддвірря порожнини рота, під язиком, на піднебення, а також на більш заглиблені тканини. Травма, особливо видалення зуба, призводить до сильної кровотечі, а тому – утворення глибокої виразки. При гострому лейкозі часто виникає інфільтрація сполучувальної тканини десен мієлоїдними клітинами, через це десна виглядає як набрякла, закриває до 2/3 коронки зуба. Можлива також гіперплазія десен. Спроба хірургічного одсічення гіперплазованих ділянок або інфільтратів одразу викликає кровотечу, а тому – виникнення виразки. Глибока інфільтрація тканин призведе до ураження періодонту та розшатанню зубів. Гістологічні дослідження виявляють інфільтрацію сполучувальної тканини мієлоїдними елементами: великі полігональні клітини з неправильним ядром. При *хронічних лейкозах зміни* менш злоякісні. Мієлоїдний лейкоз починається повільно, непомітно. Пізніше з'являються болі в ділянці живота, блідість шкіри, слабкість, виснаження. Виразний симптом з боку порожнини рота - геморагії десни на тлі синюватої або блідої набряклої слизової оболонки, що поєднується з кровотечами з інших ділянок при відсутності запалення. Приєднання некротичних, виразкових процесів погіршує картину.

**Лімфоїдний лейкоз** супроводжується значним збільшенням лімфатичних вузлів, а також утворенням пухлиноподібних вузлів, або інфільтратів, на слизовій оболонке щік, язика, дужках й піднебенні. Інфільтровані десни збільшуються у розмірах настільки, що вкривають всю коронку зуба. Виразково-некротичні процеси бувають рідше, ніж при гострих лейкозах. Видалення зуба призведе до тяжкої кровотечі.

**Ускладнення через хіміотерапію:** На тлі зниження місцевих захисних механізмів, локального розладу кровотоку слизова оболонка порожнини рота стає чутливою до токсичних впливів протипухлинних засобів, банальної мікрофлори та інших пошкоджуючих впливів. Суб'єктивні відчуття, такі як печія та потовщення слизової оболонки, зміна смакових відчуттів, дискомфорт у порожнині рота, у

більшості людей з'являються на 3–5-й добу після введення хіміотерапевтичних препаратів. Множинні ураження слизової оболонки, що характеризуються порушенням цілісності епітелію, викликає різку болючість слизової губ, язика, неможливість відкрити рота, приймати їжу, що погіршує загальний стан. Істотно знижується рівень гігієни порожнини рота через відмову чистити зуби (поява болючих ерозій та виразок). Крім того, збільшення кількості нашарування, підвищене злучення епітелію викликає зростання активності грибової та змішаної флори. У більшості пацієнтів відмічаються кровотечі десен, котрі нерідко спостерігаються навіть на тлі різкої блідості десни і всієї слизової оболонки порожнини рота. Після введення метотрексату розвивається набряк слизової оболонки, часто приєднується помутніння епітелію. Нерідко спостерігається ярка гіперемія слизової оболонки порожнини рота. Такі елементи уражень, як нашарування, можуть спостерігатись самотійно або супроводжують ерозії. На тлі комплексного застосування місцевих засобів некротичні плівки і нашарування пигментуються. Елементи уражень у вигляді поодиноких ерозій на СОПР реєструються частіше, ніж множинні ерозії, що зливаються. У більшості випадків зустрічаються по 3–4 елементи висипу, що локалізовані на невеликих ділянках слизової оболонки. Значно рідше в порожнині рота з'являються виразки, що довго не загоюються, після епітелізації яких залишаються рубці. Призначення хіміопрепаратів, що пригнічують імунітет, потребує бактеріологічного обстеження вогнищ ураження стосовно виявлення *Candida*. Вірусологічні тести підтверджують можливу герпетичну природу вогнищ на слизовій оболонке. Результати лабораторних аналізів дозволяють диференціювати кандидозний, герпетичний та некротичний мукозит.

**Роль стоматолога у профілактиці ЛЕ та ЛІ.** По-перше – це санація порожнини рота. Вона передбачує повноцінне лікування та видалення розтрошених зубів, зубних нашарувань, лікування захворювань пародонта або вже наявних уражень слизової рота. Окрім цього проводиться заміна неякісно поставлених пломб, протезів, металічних протезів, що виготовлені з різних металів та інше. Така санація дозволяє усунути багато факторів, які травмують або подразнюють слизову оболонку рота. Також це значно зменшує кількість мікрофлори у порожнині рота, яка також може бути причиною запалень. Усунення вогнищ інфекційних процесів з організму при санації порожнини рота значно зменшує можливість виникнення сенсібілізації організму, алергічних реакцій та захворювань внутрішніх органів. Своєчасне лікування при санації дистрофічно-запальних захворювань пародонту та запальних уражень слизової оболонки рота є надійним методом профілактики, тому що в санованій ротовій порожнині значно рідше виникають ураження слизової оболонки, що «запускають», а потім підтримують активність системних уражень організму, захворювань внутрішніх органів, і крові в першу чергу через її велике функціональне навантаження.

## **V. Матеріали для самопідготовки.**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

- Фактори ризику гематоонкологічних захворювань.
- Клінічна і лабораторна діагностика гематоонкологічних захворювань.
- Методи виявлення гематоонкологічних захворювань у населення.
- Обов'язкова програма обстеження хворого на гематоонкологічне захворювання.
- Клінічна класифікація гематоонкологічних захворювань.
- Принципи лікування гематоонкологічних захворювань.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь**

**Завдання 1.** В гемограмі малюка, мати якого звернулася до лікаря, виявлені наступні показники: гемоглобін 62 г/л; еритроцитів  $2,1 \times 10^{12}$ /л; кольоровий показник 1,0; ретикулоцити 3%; лейкоцити  $16,0 \times 10^9$ /л; еозінофіли 2%; базофіли 0%; паличкоядерні нейтрофіли 1%; сегментоядерні – 4%; моноцити 2%; лімфоцити 91%; ШОЕ - 64 мм/год. В мієлограмі 91% лімфобластів. Який діагноз найбільш вірогідний при таких лабораторних показниках?

- A. Гострий лімфобластний лейкоз.**
- B. Гемолітична анемія.
- C. Гострий мієлобластний лейкоз
- D. Хвороба Верльгофа.
- E. Сепсис.

**Завдання 2.** У дитини 10-річного віку спостерігається клініко-лабораторна ремісія гострого лімфобластного лейкозу. Після перенесеної ГРВІ з'явилися головні болі, блювання, позитивні менінгіальні симптоми, лихорадка до 38 градусів. Який діагноз найбільш імовірний?

- A. Нейролейкемія**
- B. Гострий менінгіт
- C. Гострий енцефаліт
- D. Абсцес мозгу
- E. Хронічний мієлоїдний лейкоз

**Завдання 3.** У хворого 60 років після закінчення курсу променевої терапії з приводу злоякісної пухлини носоглотки з'явився біль у горлі. При обстеженні у глотці на мигдаликах, слизовій оболонці виявлені ділянки некрозу. Багато каріозних зубів. В крові на фоні лейкопенії майже повністю відсутні нейтрофільні гранулоцити. Лейкоцити представлені в основному лімфоцитами та моноцитами. Про яке з перелічених захворювань слід думати у наведеному випадку?

- A. Ангіна агранулоцитарна**
- B. Гострий лімфобластний лейкоз.
- C. Гемолітична анемія.

- D. Гострий мієлобластний лейкоз
- E. Сепсис.

**Завдання 4.** Який варіант гострого лейкозу частіше зустрічається у дорослих?

- A. Лімфобластний
- B. Мієлобластний**
- C. Монобластний
- D. Недиференційований
- E. Промієлоцитарний

**Завдання 5.** Ремісія гострого лейкозу досягається за допомогою використання:

- A. Монотерапії глюкокортикоїдами
- B. Променевої терапії
- C. Програмної цитостатичної терапії**
- D. Трансфузій препаратів крові
- E. Вітамінів

**Завдання 6.** Яка лабораторна ознака є вирішальною в діагностиці гострого лейкозу:

- A. Лейкопенія
- B. Лейкоцитоз
- C. Анемія
- D. Тромбоцитопенія
- E. Бластемія**

**Завдання 7.** При якому захворюванні в аналізі периферичної крові є бластні клітини і "лейкемічний провал"?

- A. Хронічний мієлолейкоз
- B. Хронічний лімфолейкоз
- C. Лімфогранулематоз
- D. Мієломна хвороба
- E. Гострий лейкоз**

**Завдання 8.** Хвора 56 років поступила в клініку зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, задуху при ходьбі, відчуття печіння в язиці, затерпнення кінцівок. Хворіє 5 місяців. Об-но: шкіра та видимі слизові оболонки бліді; гомілки пастозні; лімфовузли не збільшені. Тони серця приглушені, над верхівкою систолічний шум. Язик малиново-червоного кольору, сосочковий шар згладжений. Живіт м'який, печінка виступає на 2 см з-під ребра, селезінка - на 1 см, неболюча. Ан.крові: ер- $1,0 \times 10^{12}$ /л, Нb-60 г/л, КП-1,5; лейко- $2,5 \times 10^9$ /л, п-6%, с-57%, л-36%, м-1%, ШОЕ-62 мм/год., мегалоцити в полі зору. Назвіть основний діагностичний метод для верифікації даного захворювання:

- A. Аналіз пунктату кісткового мозку
- B. Визначення заліза сироватки
- C. Визначення білірубіну в крові
- D. Визначення осмотичної резистентності еритроцитів

**Завдання 9.** Хвора 48 років скаржиться на загальну слабкість, головний біль, пітливість, підвищення температури, біль у горлі. Погіршення стану наступило гостро після прийому амідопіріну. Об-но: блідість шкіри; мигдалики гіперемовані, з сірим нашаруванням. Тони серця глухі. Печінка біля краю реберної дуги. Ан.крові: ер -  $5 \times 10^{12}/л$ , Нв - 150 г/л, КП - 0,9, тромб- $200 \times 10^9/л$ , лейко- $0,9 \times 10^9/л$ , п-2%, с-18%, л-71%, м-9%. Мієлограма: загальна кількість мієлокаріоцитів знижена, затримка дозрівання клітин гранулоцитарного ряду, еритропоез і мегакаріоцитопоез не змінені. Ваш діагноз:

- A. Гострий лейкоз, лімфобластний варіант
- B. Імунна гіпопластична анемія
- C. Хронічний декомпенсований тонзиліт, загострення
- D. Агранулоцитоз**

**Завдання 10.** Хворий 67 років протягом 9 років хворіє на еритремію. Лікувався спочатку кровопусканням, а останні 2 роки отримувач цитостатичні препарати: іміфос, гідреа, мієлосан. Останнім часом став скаржитися на слабкість, запаморочення, періодично з'являлись носові кровотечі, синці на кінцівках. Ан.крові: ер- $1,7 \times 10^{12}/л$ , Нв-54г/л, КП-0,9; тромб- $16 \times 10^9/л$ , лейко- $2,0 \times 10^9/л$ , е-1%, п-2%, с-45%, л-45%, м-7%. ШОЕ-54мм/год. В мієлограмі та в препараті кісткового мозку, який було отримано при трепанобіопсії: значне зменшення клітин кісткового мозку, збільшення фіброзної та жирової тканини. Які зміни відбулися в перебізі захворювання?

- A. Трансформація захворювання в гострий лейкоз
- B. Термінальна стадія з розвитком мієлофіброзу**
- C. Агранулоцитоз
- D. Імунна панцитопенія

**Завдання 11.** Хворий 40 років скаржиться на підвищення температури, запаморочення, головний біль, задуху, кровотечі з ясен та носа, відсутність апетиту. Хворіє 6 місяців. Об-но: шкіра і слизові оболонки бліді, геморагії на шкірі. Пульс-110 за хв. АТ-110/60 мм рт.ст. Тони серця приглушені, систолічний шум у всіх точках. У нижніх відділах легень - вологі хрипи. Виражена спленомегалія. Ан.крові: ер- $3 \times 10^{12}/л$ , Нв-100г/л, КП-1,0; лейко- $350 \times 10^9/л$ , б-1%, е-6%, мієлобласти-6%, промієлоцити-10%, мієлоцити-16%, метамієлоцити-20%, п-21%, с-20%, тр- $200 \times 10^9/л$ . ЕКГ: дифузні зміни міокарда, поодинокі лівошлуночкові екстрасистоли. Ваш діагноз:

- A. Мієлобластний варіант гострого лейкозу
- B. Хронічний мієлолейкоз**
- C. Лейкемоїдна реакція за мієлоїдним типом
- D. Мієлофіброз

**Завдання 12.** Хворий 16-и років місяць тому переніс гостре респіраторне вірусне захворювання, з приводу якого лікувався сульфадиметоксином та пеніциліном. Тиждень тому з'явилися болючість у горлі при ковтанні, біль у яснах, температура тіла підвищилась до  $39^{\circ}\text{C}$ . У зв'язку з різким погіршенням стану госпіталізований. Об-но: шкіра бліда; язик сухий; на слизових оболонках ясен, твердого та м'якого піднебіння, язика, мигдаликів некротичні виразки, які вкриті брудно-сірим нашаруванням. Ан.крові: ер- $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв-100 г/л, лейк- $80 \times 10^9/\text{л}$ , с-22%, м-3%, бластні клітини-75%, ШОЕ-65 мм/год. Ваш діагноз:

- A. Медикаментозний агранулоцитоз
- B. Гострий лейкоз**
- C. Гіпопластична анемія
- D. Лейкемоїдна реакція за лімфоцитарним типом

**Завдання 13.** Які з наведених ускладнень найбільш характерні для гострого лейкозу?

- A. Деструкція кісток, спонтанні переломи
- B. Бактеріальна пневмонія, стоматит, гінгівіт, ангіна**
- C. Гемартрози та внутрішньотканеві гематоми
- D. Алергічні реакції
- E. Тромбоемболії

**Завдання 14.** Хвора 45 років скаржиться на носові кровотечі, підвищення температури тіла до  $39,5^{\circ}\text{C}$ . Захворіла раптово. В анамнезі вірусний гепатит 2 роки тому. Об-но: геморагії на шкірі тулуба. Оссалгія, стерналгія. Лімфовузли не збільшені. Перкуторно над легеньми укорочення перкуторного звуку в прикоренево-базальних сегментах. Аускультативно - вологі дрібнопухирцеві хрипи. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького - негативний з обох боків. Ан.крові: ер- $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв-100г/л, КП-0,9, тр- $200 \times 10^9/\text{л}$ , лейк- $42 \times 10^9/\text{л}$ , е-5%, п-2%, с-26%, л-20%, бласти-50%. Реакція бластів на глікоген - дифузна. Реакція на пероксидазу - позитивна. Ваш діагноз:

- A. Лейкемоїдна реакція за мієлоїдним типом
- B. Сублейкемічний мієлоз
- C. Гострий лейкоз, мієлобластний варіант**
- D. Хронічний мієлолейкоз

**Завдання 15.** Хворий 25 років протягом 5 місяців лікувався з приводу гострого лімфобластного лейкозу. Отримав курси поліхіміотерапії за програмою індукції та консолідації ремісії. Протягом останнього тижня стали турбувати головний біль, зниження зору на ліве око, слабкість у лівій руці, судоми. Ан.крові: ер- $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв-136г/л, КП-1,0; тр- $150 \times 10^9$ , лейк- $8,8 \times 10^9/\text{л}$ , п-10%, с-60%, л-25%, м-5%; ШОЕ-18 мм/год. Мієлограма: бластні клітини - 4%, лімфоїдні елементи - 27%. Чим викликано погіршення стану хворого?

- A. Рецидивом захворювання

- В. Крововиливом у головний мозок
- С. Токсичною нейропатією після поліхіміотерапії
- D. Нейролейкемією**

**Завдання 16.** Хворий 56 років, хворіє на хронічний лімфолейкоз протягом 3 років. Лікувався амбулаторно хлорбутином (5 мг на добу). Поступив у гематологічне відділення у важкому стані. Об-но: Шкіра блідого кольору. Жовтушність склер. Збільшення усіх груп лімфовузлів. Печінка + 5-6 см. Селезінка на рівні пупка. Аналіз крові: ер- $1,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб-54г/л, КП-0,9; лейк- $180 \times 10^9/\text{л}$ , п-1%, с-2%, л-97%. Тіні Боткіна-Гумпрехта у великій кількості. Ретикулоцити - 20%. Білірубін - 45 мкмоль/л, прямий - 5 мкмоль/л, непрямий-40 мкмоль/л. Яке ускладнення виникло у хворого?

- А. Перехід захворювання у термінальну стадію
- В. Трансформація захворювання у лімфосаркому
- С. Токсичний гепатит внаслідок тривалої хіміотерапії
- D. Набута симптоматична аутоімунна гемолітична анемія**

**Завдання 17.** Хворий 36 років скаржиться на різку загальну слабкість, носові кровотечі, підвищення температури до  $39,6^{\circ}\text{C}$ , біль у ділянці надчерев'я, кістках, горлі. Захворів раптово. Об-но: стан важкий; геморагії на шкірі тулуба; кровоточивість ясен; мигдалики рихлі, гіпертрофовані; осалгії, стерналгія. Периферичні лімфовузли не збільшені. Печінка та селезінка не збільшені. Ан.крові: ер- $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб-100 г/л, КП-0,9; тромбоцити-  $20 \times 10^9/\text{л}$ , ретикулоцити-0,7%, лейк- $22 \times 10^9/\text{л}$ . п-2%, с-26%, е-2%, б-1%, л-20%, бласти-49%, плазматичні клітини-2% . ШОЕ - 40 мм/год. Реакція на пероксидазу бластних клітин - позитивна. Ваш попередній діагноз:

- А. Хронічний мієлолейкоз
- В. Гострий мієлобластний лейкоз**
- С. Сепсис
- Д. Хронічний лімфолейкоз
- Е. Гострий лімфобластний лейкоз

**Завдання 18.** Хворий 58 років, курець, поступив у гематологічне відділення зі скаргами на постійний сильний головний біль, свербіння шкіри, біль в ділянці серця. Об-но: загальний стан важкий. Гіперемія шкіри та склер. АТ-180/120 мм рт.ст. Печінка збільшена на 2 см, селезінка - на 3 см. Ан.крові: ер- $8 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб-180 г/л, КП-0,7; тр- $600 \times 10^9/\text{л}$ , лейк -  $20 \times 10^9/\text{л}$ , е-2%, ю-4%, п-7%, с-67%, л-24%, м-6%. ШОЕ - 1 мм/год. Ваш діагноз:

- А. Гіпертонічна хвороба, II ст.
- В. Еритремія**
- С. Сублейкемічний мієлоз
- Д. Гострий лейкоз, мієлоїдний варіант
- Е. Хронічний мієлолейкоз

**Завдання 19.** Чоловік, 62 років, виявляє скарги на загальну слабкість, пітливість, підвищення температури. Об-но: шкірні покриви бліді. Т – 38,1<sup>0</sup>С. Визначаються збільшені надключичні лімфовузли еластично-гістуватої консистенції, гепатоспленомегалія. Аналіз крові: Ер.-3,6x10<sup>12</sup> /л, Нб-110 г/л, КП-0,96, Л-61,6 x10<sup>9</sup>/л, е-2, б-0, п-1, с-14, л-82, м-1, ШОЕ-41 мм/год. Тіні Боткіна. Загальний білок – 109 г/л. Попередній діагноз?

- A. Хронічний лімфолейкоз, парапротеїнемічна форма.**
- B. Мієломна хвороба
- C. Туберкульозний лімфаденіт
- D. РОEMS-синдром
- E. Хвороба Франкліна

**Завдання 20.** Чоловік, 52 років, скаржиться на сухий кашель, задишку, болі за грудиною, пітливість вночі, шкірний свербіж. Об-но: збільшені ліві шийні та надключичні лімфовузли. Т-37,4<sup>0</sup>С. Аналіз крові Ер.-4,0 x10<sup>12</sup> /л, Нб-135 г/л, КП-0,98, Л-10,6 x10<sup>9</sup>/л, е-2, б-1, п-9, с-52, л-31, м-5. Рентгенографія ОГК – збільшені медіастинальні лімфовузли. Найбільш ймовірний діагноз?

- A. Лімфогрануломатоз**
- B. Саркоїдоз
- C. Інфекційний мононуклеоз
- D. Рак легень
- E. Хронічний лімфолейкоз

**Завдання 21.** Хворий 67 років, виявляє скарги на загальну слабкість, пітливість, біль в кістках. Шкірні покриви бліді, периферичні лімфовузли не збільшені. Т-36,7<sup>0</sup>С. Визначається перкуторна болючість кісток. Аналіз крові: Ер.-2,5x10<sup>12</sup>/л, Нб-85 г/л, КП-0,97, Л-7,1 x10<sup>9</sup>/л, е-2, б-0, п-5, с-61, л-32. Тр.-156 x10<sup>9</sup>/л. ШОЕ-84 мм/год. Загальний білок – 148 г/л. Білок сечі – 3 г/л. Найбільш ймовірний діагноз?

- A. Мієломна хвороба**
- B. Гіпопластична анемія
- C. Хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром
- D. Амілоїдоз нирок, нефротичний синдром
- E. Рак нирки

**Завдання 22.** До лікаря звернулася жінка 32 років зі скаргами на збільшення лімфатичного вузла в підщелепній ділянці, підвищення температури тіла до 38,2<sup>0</sup>С в вечірній час, свербіж шкіри. Хворіє 3 неділі. Протизапальне лікування без ефекту. При огляді виявлені збільшені щільні лімфовузли в аксиллярних та підщелепних ділянках. Яке найімовірніше захворювання?

- A. Злоякісна лімфома**
- B. Метастази в лімфовузли
- C. Токсоплазмоз
- D. Мононуклеоз



## Е. Хронічний лімфаденіт

**Завдання 23.** Хвора 44 років день тому розчухала гомілку. Вранці відчула біль в гомілці, в обід з'явився озноб,  $t - 39,3^{\circ} \text{C}$ . Гомілка набрякла, відзначається яскраве почервоніння шкіри. На стегні червоні "доріжки". Пахові вузли не збільшені. Лейкоцитоз 23000. Ваш діагноз?

- А. Флегмона гомілки. Лімфангоїт.
- В. Еризипілоїд гомілки. Лімфангоїт.
- С. Інфікована рана гомілки. Лімфангоїт.
- Д. Гострий тромбофлебіт підшкірних вен. Лімфангоїт
- Е. Бешихове запалення гомілки. Лімфангоїт.**

**Завдання 24.** Хворий 50 років роступив у клініку зі скаргами на біль у поперековій ділянці, грудній клітці, загальну слабкість. Об-но: шкірні покриви і видимі слизові - бліді. Пульс-110 за хв., АТ-110/60 мм.рт.ст. При аускультатії - систолічний шум над верхівкою серця. Пальпується збільшена печінка, її нижній край виступає на 2 см з-під реберної дуги. Ан.крові: ер- $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нb-90 г/л, КП-0,8; лейко- $9 \times 10^9/\text{л}$ , тр-  $120 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ-70 мм/год; в мазках крові зустрічаються плазматичні клітини. У кістковому мозку кількість плазматичних клітин становить 25%. Білок крові - 106 г/л. В сечі визначається білок - 1,65 г/л. На рентгенограмі грудної клітки, кісток черепа - вогнищеві деструкції плоских кісток, розмірами до 0,5 см. Який діагноз є найбільш ймовірним?

- А. Метастатичне ураження кісток черепа, грудної клітки
- В. Мієломна хвороба**
- С. Хвороба Вальденстрема

## VI. Матеріали для самоконтролю

### *Ситуаційні задачі.*

**Завдання 1.** Хвора 58 років хворіє протягом 3 років. У скаргах домінують прояви осалгічного та больового синдромів. Ан.крові: ер- $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нb-90 г/л, КП-0,9; тром- $134 \times 10^9/\text{л}$ , ретикулоцити-0,7%, плазматичні клітини-7%, п-24%, с-56%, л-15%, м-8%. ШОЕ-70 мм/год. Загальний білок крові-100 г/л, гама-глобуліни - 26%.

Питання:

1. Попередній діагноз.
2. Які зміни в кістковому мозку та в сечі відповідають цьому діагнозу.
3. Який прогноз.

*ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ НА ЗАВДАННЯ.*

1. Мієломна хвороба
2. У стернальному пунктаті збільшення плазматичних клітин, в сечі - велика кількість білку
3. Сумнівний.

**Завдання 2.** Чоловік 62 років хворіє протягом 2 років. Скаржиться на різку болючість кісток, загальну слабкість. При фізичному обстеженні: виявлена збільшена печінка, болючість при перкусії мечовидного відростка. Ан.крові: ер- $2,4 \times 10^{12}$ /л, Нв-90 г/л, КП-1,1; плазматичні клітини-8%, м-8%, п-25%, с-54%, л-5%. ШОЕ-70 мм рт.ст. Білки крові-106 г/л, співвідношення альбуміни/глобуліни - 0,7. гамма-глобуліни - 26%. Мієлограма: підвищення вмісту плазматичних клітин. Проведена рентгенографія черепа та хребців (мають місце деструктивні зміни в кістках - дефекти округлої або овальної форми, різної величини, деструктивно-остеопоротичні зміни в хребцях). Назвіть найбільш ймовірний діагноз.

*ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ НА ЗАВДАННЯ 2.*

Діагноз: Мієломна хвороба

## **VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Питання диференційної діагностики сублейкемічних мієлозів".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, комп'ютерному тестуванні, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 17. АГРАНУЛОЦИТОЗ. ЕТІОЛОГІЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛІНІКА. ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

**I. Актуальність теми.** Агранулоцитоз (АЦ) характеризується різким зменшенням або відсутністю в периферичній крові зернистих лейкоцитів. Жінки хворіють на агранулоцитоз частіше, ніж чоловіки, діти рідше, як дорослі. Агранулоцитоз, як правило, представляє собою синдром якого-небудь загального захворювання. За патогенезом розрізняють мієлотоксичний агранулоцитоз і імунний. Останній може бути обумовлений появою аутоантитіл (наприклад, при системному червоному вовчаку) і антитіл до гранулоцитів внаслідок прийому медикаментів, які виявилися гаптенами (при попаданні в організм ці медикаменти з'єднуються з білком та набувають властивості антигену). Найчастішими етіологічними факторами агранулоцитозу є гіперчутливість до лікарських препаратів (аспірин, антибіотики, барбітурати та ін.), інфекція (аденовіруси), системні захворювання сполучувальної тканини. Гаптеновий АЦ (ГАЦ) - рідке захворювання, частота якого складає 8–33 випадки на 100 000 населення на рік, має несприятливий прогноз внаслідок розвитку тяжких інфекційних ускладнень. Смертність при ГАЦ раніше досягала 90%, у теперішній час близько 20%. В медичній практиці частіше зустрічається медикаментозний ГАЦ Широке застосування цитостатичної терапії (медикаментозної і променевої), а також великого арсеналу нових лікарських засобів призвело к збільшення частоти АЦ.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати агранулоцитоз та його ускладнення, що загрожують життю пацієнтів та надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі**

Вміти:

- проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів з АЦ;
- визначати етіологію та патогенетичні фактори АЦ;
- виявляти клінічну картину АЦ та його ускладнень;
- проводити лабораторну діагностику АЦ;
- діагностувати та надавати допомогу при ускладненнях АЦ;
- призначити лікування, проводити первинну та вторинну профілактику у хворих на АЦ;
- демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципи фахової субординації.

Знати:

- основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики АЦ;
- питання етіології, клінічної діагностики АЦ та його ускладнень;

- принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії захворювання;

- особливості тактики лікаря-стоматолога у хворих на АЦ;
- питання санітарно-просвітницької роботи.

Оволодіти:

- методами діагностики АЦ за синдромним та нозологічним принципами;
- формулювати клінічний діагноз АЦ;
- надавати невідкладну лікарську допомогу при станах, що загрожують життю та здоров'ю хворих.

#### **IV. Зміст теми**

- Поняття про мієлотоксичний та імунний АЦ.
- Основні етіологічні фактори та патогенетичні механізми захворювання.
- Основні клінічні прояви АЦ. Диференційний діагноз. Ускладнення.
- Лабораторна діагностика АЦ.
- Основні принципи лікування АЦ.
- Роль стоматолога у первинній та вторинній профілактиці. Зміни з боку ротової порожнини.

- Роль лікаря-стоматолога щодо запобігання тяжким ускладненням та надання невідкладної допомоги на своєму робочому місці.

**Агранулоцитоз (АЦ)** - клініко-гематологічний синдром, що характеризується зниженням рівня лейкоцитів (менше  $1 \times 10^9/\text{л}$ ) за рахунок гранулоцитів (менше  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ) і моноцитів, перебіг якого проявляється тяжкими інфекціями і некротичною ентеропатією.

В залежності від патогенезу виділяють АЦ мієлотоксичний (цитостатична хвороба) і імунний, пов'язаний з утворенням антитіл до екзогенних антигенів — гаптенів (гаптеновий, лікарський), або аутоімунний (при колагенозах, лімфомах, вірусних гепатитах).

#### **Етіологія і патогенез**

Виділяють три механізми розвитку АЦ:

1. Лікарський препарат може виступати в якості гаптenu і індукувати синтез антитіл. Найчастіше гаптеновий АЦ викликають нестероїдні протизапальні препарати, сульфаніламідні, препарати золота, антитиреоїдні і протималарійні засоби. Препарат-гаптен з'єднується з білками плазми крові і набуває властивості повноцінного антигену, призводячи до утворення антитіл до зрілих лейкоцитів або до клітин - попередників гранулоцитопоезу. Антитіла, що зв'язуються з ним, обумовлюють загибель гранулоцитів і, як наслідок, розвиток АЦ. В деяких випадках антитіла викликають пошкодження гранулоцитів без фіксації комплексу «препарат-білок плазми» на їх поверхні.

2. Пряме пригнічення мієлопоезу. За таким механізмом АЦ може розвинути при прийомі карбамазепіну і деяких антибіотиків. У культурі клітин кісткового мозку ці

препарати вибірково і дозозалежно пригнічують мієлоїдний паросток.

3. Пряме пошкодження клітин мікрооточення мієлоїдних попередників в кістковому мозку.

### **Класифікація АЦ (А. Distenfeld і співавтор.)**

1. *За етіологічною ознакою:*

- Обумовлений прийомом токсичних препаратів (метамізол натрій, сульфаніламід, бензолні похідні);
- Аліментарний (аліментарна токсична алейкія);
- Викликаний променистою енергією;
- При системних ураженнях сполучної тканини і кровотворної системи;
- При інфекційних процесах (сепсис, інфекційний ендокардит, флегмонозна ангіна, гнійний отит тощо);
- При авітамінозах;
- Ідіопатичний.

2. *За патогенетичною ознакою:*

- Гаптеновий;
- Мієлотоксичний.

3. *За клінічними проявами:*

- Псевдодифтерійна форма;
- Виразково-некротична форма;
- Номатозна форма.
- Кишково-некротична ентеропатія.

4. *За перебігом:*

- Найгостріший або блискавичний;
- Гострий;
- Підгострий;
- Рецидивуючий;
- Циклічний.

### **Клінічні прояви**

АЦ характеризується гострим або підгострим початком, виникає через 7-14 днів після першого курсу лікування препаратом, до якого сенсibilізований організм, або через 1-2 дні після повторного його прийому. Захворювання починається ознобом, лихоманкою, артралгією. Одночасно розвивається гранулоцитопенія, яка через 12-24 год переростає в повний АЦ. Загрозу для життя хворого представляє септицемія. Ступінь інфекційного ураження пов'язана з вираженістю АЦ. При гаптеновому АЦ розвиток хвороби бурхливий. Після прийому препаратів, до яких є сенсibilізація, пацієнт відзначає наростаючу слабкість, біль у горлі, підвищення температури тіла до 39-40°C, появу і наростання гнильного (путридного) запаху з рота (глотково-ротова форма). Нерідко розвиваються стоматит, ларингоспазм і асфіксія через скупчення некротичних плівок і набряку гортані. Дуже важливим моментом, який може привести до помилки у встановленні діагнозу, є те, що початкові прояви кишково-

некротичної ентеропатії і ураження слизових оболонок ротової порожнини випереджають появу лабораторних показників АЦ.

Кишкова (тифоїдна) форма проявляється розвитком ерозій і виразок слизової оболонки шлунка, тонкого і товстого кишечника, агранулоцитарного перитоніту (некротична ентеропатія). Ці прояви можуть також супроводжуватися геморагічним компонентом, в тому числі кишковою кровотечею.

Легенева (пневмонічна, гангренозна) форма виникає, як правило, при зниженні рівня лейкоцитів у периферичній крові менше  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Швидко розвивається пневмонія, нерідко з деструкцією легені. Можливо атипичний перебіг пневмонії з відсутністю кашлю, мокротиння і типових рентгенологічних ознак, властивих пневмонії. У цьому випадку захворювання проявляється високою температурою тіла, задишкою змішаного характеру, при аускультатії легенів визначають крепітацію.

Встановлено, що якщо відразу припинити прийом препарату, який викликав АЦ, то захворювання триває зазвичай 2-3 тижні і не супроводжується розвитком тяжких ускладнень. У крові поступово з'являються молоді форми гранулоцитів (мієлоцити, метамієлоцити), збільшується кількість гранулоцитів. Нерідко цьому передують моноцитоз. У випадках розвитку виразково-некротичних уражень відновлення кількості гранулоцитів і клінічне одужання відбуваються повільно.

### **Діагностичні критерії АЦ**

1. Зменшення кількості гранулоцитів у периферичній крові після 7 днів застосування лікарського препарату-гаптену або на 2-3-й день терапії при повторному його призначенні.

2. Купування клінічних симптомів захворювання на тлі збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів понад  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  через 1 місяць після відміни препарату.

3. Зміни в клінічному аналізі крові у вигляді лейко- і гранулоцитопенії при незмінному вмісті еритроцитів і тромбоцитів.

4. Нормальна кількість бластних клітин при дослідженні кісткового мозку з помірним підвищенням рівня плазматичних клітин.

### **Лікування**

Лікувальні заходи при АЦ будь-якої етіології повинні включати:

1. Усунення етіологічного фактору і термінову госпіталізацію хворого в бокс (краще в гематологічне відділення).

2. Створення асептичних умов - ізоляція, ультрафіолетове опромінення палат, ретельний догляд за шкірою та слизовими оболонками. Підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції для запобігання розвитку абсцесів слід замінити внутрішньовенними.

3. Призначення антибіотиків широкого спектра дії (цефалоспорини II-III покоління, фторхінолони) і флуконазолу (150 мг/добу).

4. При наявності вторинної вірусної і грибової інфекції застосовують противірусні препарати (ацикловір), амбазон, а також імуноглобулін в дозі 0,5 г/кг через день або 3 рази на тиждень до нормалізації показників гемограми.

5. При некротичній ентеропатії рекомендовано переведення хворого на

парентеральне харчування із забезпеченням достатньої добової енергетичної цінності (30 ккал/кг і більше). Обсяг розчинів, що вводяться, повинен складати 40 мл/кг на добу. Тривале парентеральне харчування вимагає підключення емульсійних розчинів ліпідів, що мають високу енергетичну цінність. При проведенні повного парентерального харчування необхідний контроль за центральним венозним тиском, діурезом, змістом електролітів і глюкози в крові.

6. Призначення препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (КСФ): Ленограстим і філграстим. Перспективним методом є застосування гемопоетичних стовбурових клітин.

7. При аутоімунному і імунному АЦ призначають глюкокортикостероїди. Вони зменшують вираженість синдрому клітинного гіперкатаболізму. Дози підбирають індивідуально залежно від тяжкості стану (в середньому вони становлять 120-200 мг преднізолону на добу).

8. Засобами вибору при лікуванні цитостатичного АЦ являються препарати рекомбінантних гемопоетичних факторів росту - Г-КСФ, ГМ-КСФ, інтерлейкін-1 та інтерлейкін-3.

### **Прогноз**

Прогноз при АЦ погіршується в разі повторного застосування препарату, що викликав захворювання. Однак в останні роки у зв'язку з використанням рекомбінантних КСФ прогноз значно покращився. Важливим є ретельно зібраний лікарський і алергологічний анамнез, що дозволяє встановити механізм розвитку захворювання в кожному окремому випадку. Велике значення мають також своєчасне встановлення діагнозу і призначення адекватної терапії. При дотриманні цих правил імовірність благополучного результату захворювання значно зростає.

### **Зміни з боку ротової порожнини.**

Хвороба починається з підвищення температури тіла, болю при ковтанні, утворення геморагій, виразок на мигдаликах. Розвивається виразково-некротичний процес на губах, яснах, язичі, слизовій оболонці щік і інших ділянках. Виразково-некротичний процес може розповсюджуватися на стравохід. Важливим для діагностики є відсутність запальної реакції тканин навколо вогнища некрозу. Часто некротичний процес поєднується з кандидозом.

## **V. Матеріали для самопідготовки**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

- Етіологія та патогенез АЦ.
- Класифікація. Основні клінічні синдроми при АЦ і. Ускладнення захворювання.
- Методи дослідження в гематології. Загальний аналіз крові, стерильна пункція.
- Лабораторна діагностика АЦ.
- Принципи лікування та профілактика АЦ.
- Особливості змін ротової порожнини та зубів при АЦ.

Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня знань

### Завдання 1

В периферичній крові при агранулоцитозі спостерігається:

- А. Лейкоцитоз.
- В. Тромбоцитопенія.
- С. Анемія.
- Д. Лейкопенія.**
- Е. Еозинофілія.

### Завдання 2

Причиною розвитку мієлотоксичного агранулоцитозу може бути:

- А. Вплив глюкокортикоїдів
- В. Дефіцит вітаміну В12
- С. Дефіцит заліза
- Д. Вплив гемолітичної отрути.
- Е. Вплив цитостатичних препаратів**

### Завдання 3

У хворого на тиреотоксикоз, який приймав мерказоліл протягом тривалого часу, запідозрений агранулоцитоз. Які зміни в лейкоформулі можна очікувати?

- А. Лейкоцитоз с лімфоцитозом.
- В. Лейкоцитоз с нейтрофілезом.
- С. Лейкоцитоз с лімфопенією.
- Д. Лейкопенія с нейтрофілезом.
- Е. Лейкопенія з нейтропенією.**

**В. Вирішіть декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми.**

### Завдання 1

Хвора 48 років скаржиться на загальну слабкість, головний біль, пітливість, підвищення температури, біль у горлі. Погіршення стану наступило гостро після прийому амідопірину. Об-но: блідість шкіри; мигдалики гіперемовані, з сірим нашаруванням. Тони серця глухі. Печінка біля краю реберної дуги. Ан.крові: ер –  $3,5 \times 10^{12}/л$ , Нб - 150 г/л, КП - 0,9, тромб- $200 \times 10^9/л$ , лейко- $0,9 \times 10^9/л$ , п-2%, с-18%, л-71%, м-9%. Мієлограма: загальна кількість мієлокаріоцитів знижена, затримка дозрівання клітин гранулоцитарного ряду, еритропоез і мегакаріоцитопоез не змінені.

1. Ваш попередній діагноз:
  - А. Гострий лейкоз
  - В. Імунна гіпопластична анемія
  - С. Хронічний декомпенсований тонзиліт, загострення.
  - Д. Агранулоцитоз.**
  - Е. Хронічний мієлолейкоз.
2. Основними причинами розвитку імунного агранулоцитозу є:
  - А. Медикаментозні препарати**
  - В. Гемотрансфузії
  - С. Іонізуюча радіація
  - Д. Вірусна інфекція



- Е. Бактеріальна інфекція
- 3. Основними напрямками лікування цього захворювання є:
  - А. Спленектомія
  - В. Глюкокортикоїди**
  - С. Трансфузії лейкоцитарної маси
  - Д. Антибіотики
  - Е. Вітаміни групи В.

### Завдання 2

У хворого 30 років клініка ГРЗ. Для зниження температури тіла приймав анальгін, парацетамол. Температура тіла зберігалась  $39,0^{\circ}\text{C}$ , виникло дрижання, набряк Квінке, виразковий стоматит, збільшилися шийні лімфатичні вузли. Ан крові: Нв-125 г/л, ер. $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , л- $1,4 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофільних гранулоцитів –  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

1. Ваш попередній діагноз:
  - А. Гаптеновий агранулоцитоз
  - В. Гострий лейкоз
  - С. Виразково-некротична ангіна
  - Д. Реактивний лімфаденіт**
  - Е. Лімфогранулематоз
2. Яке дослідження допоможе встановити остаточний діагноз?
  - А. Розгорнутий аналіз крові**
  - В. Стернальна пункція
  - С. Біопсія шийного лімфатичного вузла
  - Д. Пневмонія.
  - Е. Розшарування аорти
3. Для лікування цього хворого доцільно зробити все, нижче перераховане, окрім:
  - А. Відміна НПВС.
  - А. Призначення глюкокортикостероїдів.
  - В. Призначення цитостатиків.
  - С. Призначення антибіотиків.**
  - Д. Трансфузія лейкоцитарної маси.

### VI. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)

Реферат за темою: "Сучасна діагностика агранулоцитозу".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 18. ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ ТА ТРОМБОЦИТОПАТІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.**

### **I. Актуальність теми**

**Тромбоцитопенія** - стан, який зумовлений підвищеним руйнуванням або споживанням тромбоцитів, а також недостатнім утворенням останніх. Найчастіше відбувається підвищене руйнування тромбоцитів. Тромбоцитопенії можуть бути спадкові (пов'язані зі змінами функціональних властивостей тромбоцитів) і набуті: імунні або в результаті впливу різних пошкоджуючих факторів. Найчастішим варіантом являється ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) (хвороба Верльгофа) – первинна тромбоцитопенія з аутоімунним механізмом утворення антитромбоцитарних антитіл, на долю якої припадає 90% всіх тромбоцитопеній. Поширеність ІТП серед дорослих і дітей коливається від 7 до 13 на 10 000 чоловік. Серед хворих на ІТП переважають жінки у співвідношенні 3,9:1, а в репродуктивному віці це співвідношення збільшується до 8:1.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати тромбоцитопенії і тромбоцитопатії та їх ускладнення, що загрожують життю пацієнтів, і надавати необхідну медичну допомогу.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів з тромбоцитопеніями, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) (хворобою Верльгофа);
- визначати етіологію та патогенетичні фактори тромбоцитопеній, ІТП;
- виявляти клінічну картину тромбоцитопеній, ІТП та їх ускладнень;
- діагностувати та надавати допомогу при кровотечі у хворих з тромбоцитопеніями, ІТП;
- призначити лікування, проводити первинну та вторинну профілактику у хворих на ІТП;
- демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципи фахової субординації.

#### **Знати:**

- основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, ІТП;
- питання етіології та патогенезу тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, ІТП та їх ускладнень;
- сучасні класифікації, клінічні прояви тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, ІТП;

- загальні принципи лабораторної діагностики порушень первинного, вторинного гемостазу та фібринолізу;
- принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії захворювань;
- особливості надання стоматологічної допомоги хворим з патологією первинного гемостазу;
- питання санітарно-просвітницької роботи.

Оволодіти:

- методами діагностики тромбоцитопеній за синдромним та нозологічним принципами;
- формулювати клінічний діагноз ІТП;
- надавати невідкладну лікарську допомогу при кровотечах, у хворих з тромбоцитопенією.

#### **IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті**

На початку заняття буде проведений тестовий контроль вихідного рівня знань, далі опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих на ІТП з докладним обговоренням діагнозу, диференційного діагнозу, методів діагностики та лікування.

#### **V. Зміст теми**

- Визначення. Основні причини тромбоцитопеній, тромбоцитопатій, ІТП.
- Особливості клініки та діагностика ІТП (хвороби Верльгофа).
- Значення лабораторних і інструментальних методів для диференційної діагностики та верифікації діагнозу тромбоцитопеній.
- Лікування ІТП. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.
- Зміни з боку ротової порожнини. Роль лікаря-стоматолога щодо запобігання ускладненням та надання невідкладної допомоги на своєму робочому місці.

**Тромбоцитопенії** - це група захворювань і синдромів, об'єднаних загальною ознакою - наявністю геморагічного синдрому, що виникає в результаті зниження числа кров'яних пластинок в периферичній крові нижче мінімальної межі ( $150 \times 10^9/\text{л}$ ).

Тромбоцитопенії поділяють на:

1. *первинні*: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), спадкові тромбоцитопенії і т. ін.
2. *вторинні* (симптоматичні): при системному червоному вовчаку, ДВС-синдромі, антифосфоліпідному синдромі, В-клітинних пухлинах, гемобластозах, апластичних анеміях, імунодефіцитних станах, хронічному гепатиті, інфекційних захворюваннях (ВІЛ, TORCH - інфекції) та ін.

Серед тромбоцитопеній розрізняють:

1. спадкові/вроджені тромбоцитопенії (синдром Віскотта-Олдріча, синдром

Фанконі).

2. набуті тромбоцитопенії:

- імунологічні розлади: системний червоний вовчак, ІТП;
- апластичні анемії, лейкози;
- лікарські тромбоцитопенії, викликані застосуванням ряду медикаментозних засобів (гепарин, протипухлинні препарати, фуросемід, солі золота, індометацин, ізоніазид та ін.);

- вірусні та бактеріальні інфекції, рикетсіоз, малярія, токсоплазмоз;
- хвороби печінки; щитовидної залози;
- дія алкоголю, важких металів та інші фактори.

Основна маса спадкових тромбоцитопеній - це тромбоцитопатії, тобто порушення функціональних властивостей тромбоцитів.

#### *Механізми розвитку тромбоцитопеній:*

1. підвищене споживання тромбоцитів внаслідок тромбоутворення (ДВС-синдром та ін.)

2. недостатнє утворення тромбоцитів внаслідок:

- пригнічення проліферації кісткового мозку (хімічне і радіаційне пошкодження, апластичні анемії та ін.);

- заміщення кісткового мозку пухлинним процесом (гемобластози, метастази деяких пухлин в кістковий мозок);

3. Підвищене руйнування тромбоцитів внаслідок:

- механічного травмування: гемангіоми, гіперспленізм та ін.;
- імунна деструкція.

#### *Імунні тромбоцитопенії:*

1. аллоімунні/ізоімунні: несумісність за однією з групових систем крові при трансфузії дитині чужих тромбоцитів і наявності до них антитіл або проникнення антитіл до дитини від матері, імунізованих антигеном, відсутнім у неї, але присутнім у дитини:

- неонатальна тромбоцитопенія;
- посттрансфузійна тромбоцитопенія.

2. трансімунні розвиваються у дітей, народжених від матерів, які страждають на аутоімунну тромбоцитопенію (ІТП, системний червоний вовчак, аутоімунний тиреоїдит і т. ін.).

3. гетероімунні виникають при зміні антигенної структури кров'яних пластинок під впливом вірусу, появі нового антигену, в результаті чого тромбоцити стають «чужими» для імунної системи, що служить сигналом для синтезу антитромбоцитарних антитіл.

4. аутоімунні розвиваються в результаті дії на тромбоцити аутоантитіл, що виробляються організмом на власні незмінні кров'яні пластинки або їх попередники - мегакаріоцити. Розвивається переключена реакція імунної системи: вона перестає розпізнавати «своїх».

### *До аутоімунних тромбоцитопеній відносяться:*

- ІТП;
- вторинні аутоімунні тромбоцитопенії - при системному червоному вовчаку, аутоімунному тиреоїдиті, хронічному активному гепатиті, хронічному лімфолейкозі та ін.

Процес вважається ідіопатичним, якщо причину його розвитку виявити не вдається. Близько 95% випадків всіх тромбоцитопеній відносяться саме до цієї групи. Поняття пурпура (лат. purpura - фарба темно-багряного кольору) передбачає наявність капілярних геморагій (точкових крововиливів) і екхімозів.

***Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, або хвороба Верльгофа*** - це тромбоцитопенія (зниження числа тромбоцитів при відсутності інших відхилень під час підрахунку формених елементів в мазку крові) у хворих без клінічних проявів інших захворювань або факторів, здатних викликати тромбоцитопенію.

Розвиток ІТП може бути спровокований впливом ряду факторів: віруси (цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, парвовірус В19, віруси краснухи, кору, вітряної віспи та ін.), рідше бактерії, профілактичні щеплення, лікарські препарати, надлишкова інсоляція, переохолодження, фізичні і психічні травми, операції і т. ін. Дія провокуючих факторів реалізується на тлі конституціональної схильності організму. Час з моменту впливу провокуючих чинників до розвитку пурпури в середньому становить 2-3 тижні. Однак приблизно у третини хворих ІТП починається без видимої причини.

Механізм розвитку тромбоцитопенії полягає в підвищеній деструкції тромбоцитів в периферичному руслі в результаті реалізації імунних механізмів. Тривалість життя тромбоцитів при ІТП різко скорочується з 7-10 днів до кількох годин. Продукція ж їх в кістковому мозку залишається нормальною або навіть зростає (гіперрегенераторна тромбоцитопенія). У більшості випадків кількість мегакаріоцитів при тромбоцитопенії збільшується, різко прискорюється відщеплення кров'яних пластинок від них, значно зростає (в 2-6 разів порівняно з нормою) число тромбоцитів, що утворюються в одиницю часу.

### ***Класифікація ІТП***

#### *За перебігом:*

- гостра (до 6 міс.);
- хронічна (більше 6 міс.):
  - З рецидивами (рідкими, частими);
  - Безперервно рецидивуючий.

#### *За тяжкістю:*

- легка форма (шкірний синдром);
- середньої тяжкості (помірно виражений геморагічний синдром у вигляді шкірних проявів та кровотеч, кількість тромбоцитів  $50-100 \times 10^9/\text{л}$ );
- важка (тривалі і рясні кровотечі, шкірні прояви, кількість тромбоцитів менше  $30-50 \times 10^9/\text{л}$ , постгеморагічна анемія).

### *Періоди ІТП:*

- загострення (криз);
- ремісія:
  - Клінічна (відсутність геморагій за наявності лабораторної тромбоцитопенії);
  - Клініко-гематологічна (відсутність клінічних та лабораторних проявів тромбоцитопенії).

### ***Клінічна картина ІТП***

Захворювання у дітей в більшості випадків починається гостро, з виражених клінічних проявів, частіше через 2-3 тижні після впливу провокуючого фактора.

Клінічно ІТП проявляє себе шкірним геморагічним синдромом і кровотечами з мікроциркуляторного русла.

Шкірний геморагічний синдром представлений екхімозами і петехіями. Для нього характерні ті ж самі ознаки, що і для геморагічного синдрому, що виникає при тромбоцитопеніях іншого генезу: спонтанність, несиметричність, поліморфність і поліхромність.

Геморагії виникають спонтанно (переважно вночі) або під впливом легких ударів, стискань. Вони несиметричні, улюбленої локалізації, на відміну від геморагічного васкуліту, не мають. Однак дещо частіше розташовуються на кінцівках і передній поверхні тулуба (велика травматизація цих зон), а також на лобі (близькість кісткових утворень). Досить часто геморагії виникають в місцях ін'єкцій. Висипи не виникають на долонях і підшвах. Крововиливи в слизові оболонки відзначаються приблизно у 2/3 хворих. Це перш за все слизові ротової порожнини (піднебіння, глотки, мигдаликів), очей (кон'юнктива, склери). Описані крововиливи в склоподібне тіло, сітківку. Наявність геморагій в області голови, особливо орбіти ока, розглядається як прогностично несприятлива ознака, що свідчить про тяжкість стану і вказує на високий ризик розвитку крововиливу в головний мозок.

Геморагії при ІТП поліморфні, мають характер петехій і екхімозів різних розмірів (від 0,5 до 10 см і більше в діаметрі) і форми. Так як геморагічний синдром схильний до рецидиву, то має місце поліхромність, обумовлена наявністю геморагій, що знаходяться на різних стадіях зворотного розвитку: елементи, залежно від давності їх появи, мають різне забарвлення - від яскравих пурпурних до синьо-зелених і жовтих. Шкіра хворого набуває схожість зі шкурою леопарда. Звертає на себе увагу неадекватність геморагій ступеню зовнішнього механічного впливу.

Кровотечі з мікроциркуляторного русла. Як правило, кровотечі розвиваються паралельно з шкірним геморагічним синдромом. Найбільш типові спонтанні (частіше нічні) носові кровотечі, нерідко наполегливі, рясні, рецидивуючі. Можливий також розвиток ясенних, маткових, рідше шлунково-кишкових, ниркових кровотеч. Іноді захворювання супроводжується мінімальними проявами у вигляді кровоточивості ясен. Вельми характерною є неадекватність геморагічного синдрому механічному впливу.

Нерідко захворювання проявляє себе тривалою кровотечею після видалення

зубів. Воно починається відразу ж після втручання та протягом тривалого часу (кілька годин, рідше добу) не купується, проте після зупинки, як правило, не відновлюється, чим і відрізняється від кровотечі при коагулопатіях, зокрема, при гемофілії.

У важких випадках захворювання можливі крововиливи в головний мозок, інші життєво важливі органи (в тому числі і наднирники), що може служити безпосередньою причиною смерті. Частота їх коливається в межах 1-3%. Крововиливи в головний мозок розвиваються у хворих з «вологою» пурпурою, як правило, у перший місяць захворювання. Симптоматика крововиливу в головний мозок не має специфічності: головний біль, запаморочення, блювота, судоми, менінгеальний симптомокомплекс, коматозний стан або сопор, геміпарези, паралічі. При цьому число тромбоцитів у хворих, як правило, не перевищує  $10 \times 10^9/\text{л}$ .

У дівчаток пубертатного періоду при ІТП менструації рясні, тривалі (до 2-5 тижнів), що нерідко призводить до анемізації, у важких випадках можливий розвиток тривалих ювенільних маткових кровотеч, що вимагають активної лікувальної тактики.

Загальний стан хворого з ІТП, за винятком ознак підвищеної кровоточивості, не страждає. Відсутні симптоми інтоксикації, температура тіла нормальна, лімфатичні вузли не збільшені. При розвитку постгеморагічної анемії можуть з'явитися відповідні скарги і зміни з боку серцево-судинної системи. Ці порушення швидко нормалізуються після ліквідації анемії.

Ознакою, що відрізняє хворобу Верльгофа від вторинних тромбоцитопеній, є відсутність гепатоспленомегалії. Лише у 10% дітей раннього віку, хворих на ІТП, можливе незначне збільшення (на 1-2 см) розмірів селезінки.

#### ***Діагностика ІТП базується на оцінці:***

- скарг;
- анамнезу;
- клінічних проявів;
- позитивних проб на резистентність капілярів (джгута, щипка і ін.);
- даних лабораторних методів дослідження:
- зниження кількості тромбоцитів периферичної крові (менше  $150 \times 10^9/\text{л}$ );
- збільшення тривалості кровотечі по Дюке (більше 4 хв);
- зниження ретракції кров'яного згустку (менше 60-75%);
- збільшення вмісту мегакаріоцитів в кістковому мозку (більш 54-114 в 1 мкл) або зниження - при довготривалих кризах;
- виявлення антитромботичних антитіл;
- порушення функції тромбоцитів (зниження адгезії, порушення агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, тромбіном, колагеном).
- відзначається збільшення розмірів кров'яних пластинок, їх кількості, поява дрібнозернистих «блакитних» клітин.

Все ж головним лабораторним ознакою ІТП є тромбоцитопенія. Однак для постановки діагнозу і початку терапії одноразового лабораторного виявлення

тромбоцитопенії недостатньо. Необхідне проведення повторного (протягом тижня, з інтервалом в 2-3 дні) дослідження периферичної крові з визначенням числа кров'яних пластинок і обов'язковим вивченням формули крові. У випадках рясних крововтрат в аналізі периферичної крові виявляються ознаки постгеморагічної анемії і ретикулоцитоз.

Виявлення провокуючого інфекційного фактора базується на виявленні діагностично значимого підвищення титру антитіл до того чи іншого збудника (досить часто до цитомегаловірусу, вірусу Епштейна - Барр, парвовірусу В19, вірусам краснухи, кору, вітряної віспи та ін.)

### *Диференційний діагноз*

У всіх випадках підозри на ІТП необхідно виключити вторинні (симптоматичні) форми тромбоцитопеній, а також тромбоцитопатії, геморагічний васкуліт і т. ін.

При проведенні диференційного діагнозу слід пам'ятати, що клінічна картина при вторинних тромбоцитопеніях обумовлена насамперед перебігом основного захворювання. Практично при всіх симптоматичних тромбоцитопеніях страждає загальний стан хворого: виражений інтоксикаційний синдром, тяжкість стану неадекватна проявам геморагічного синдрому, в патологічний процес втягаються внутрішні органи і т. ін.

Так, при системному червоному вовчаку виявляються висип на обличчі за типом «метелику», дискоїдний висип, фоточутливість, виразки слизової оболонки порожнини рота, артрит двох і більше суглобів, серозит (плеврит або перикардит), ниркова симптоматика (персистуюча протеїнурія або циліндрурія), неврологічні розлади (судоми або психоз), гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, ендокардит Лібмана-Сакса. При лабораторному дослідженні виявляється лейкопенія, значне збільшення ШОЕ, гіперпротеїнемія, гіпергаммаглобулінемія, LE-клітини (або анти-ДНК антитіла, анти-Sm-антитіла, хибнопозитивні реакції на сифіліс), антинуклеарні антитіла.

Апластичні анемії, крім інтоксикаційного синдрому, геморагічних проявів, приєднання гнійно-запальних процесів, супроводжуються панцитопенією, різким збільшенням ШОЕ. При спадкових апластичних анеміях, крім загальних проявів апластичної процесу, спостерігаються уроджені аномалії та/або стигми ембріогенезу.

Перебіг лейкемії супроводжується гепатоспленомегалією, болями в кістках (оссалгія), лімфаденопатією, проявами нейрорлейкемії, нашаруванням гнійно-септичних ускладнень, в периферичній крові спостерігаються гіпорегенераторна анемія, лейкоцитоз за рахунок появи бластних клітин, «лейкемічне провалля», значне збільшення ШОЕ.

Оцінка стану кісткового мозку - дуже важливий етап у виключенні вторинності тромбоцитопенії і виборі тактики її лікування. Так, при первинній тромбоцитопенії виявляється гіперплазія мегакаріоцитарного паростка на фоні збережених інших паростків кровотворення. Однак при довготривалому процесі, особливо аутоімунній формі захворювання, може розвинути виснаження мегакаріоцитарного паростку. У той



же час при апластичній анемії виявляється гіпоплазія (аплазія) кісткового мозку за рахунок витіснення нормальних паростків кровотворення жировою тканиною. У мієлограмі при лейкемії реєструється збільшення числа бластних клітин (більше 25%), пригнічення еритроїдного і мегакаріоцитарного паростків кровотворення з подальшим витісненням їх пухлинною масою.

Є відмінності і в характері анемії при вторинних тромбоцитопеніях. Її виникнення при системному червоному вовчаку і гемолітико-уремічний синдром обумовлений гемолізом, при гемобластозах і апластичній анемії - гіпоплазією еритроїдного паростку, при ІТП - виключно крововтратою.

Тромбоцитопенія як симптом може спостерігатися при інфекційних та гнійно-запальних захворюваннях, особливо у новонароджених і дітей раннього віку.

При геморагічному васкуліті шкірний геморагічний синдром представлений петехіями, що мають схильність до злиття, розташовані симетрично, мають переважну локалізацію на розгинальних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок, сідницях. Крім шкіри, при геморагічному васкуліті досить часто розвивається ураження суглобів (суглобовий синдром), шлунково-кишкового тракту (абдомінальний синдром), нирок (нирковий синдром). При цьому страждає загальний стан хворого: розвиваються інтоксикаційний, больовий абдомінальний синдроми. Для захворювання характерне скорочення АЧТВ (активованого часткового тромбoplastинового часу) і часу згортання за Лі-Уайтом, що свідчить про гіперкоагуляцію при нормальній тривалості кровотечі. Також лейкоцитоз із зсувом формули вліво, помірне збільшення ШОЕ, диспротеїнемія зі значною гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, збільшенням вмісту  $\alpha$ 1-і  $\alpha$ 2-глобулінів, підвищенням рівня глікопротеїдів, позитивна реакція на С-реактивний протеїн, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів.

### ***Лікування ІТП***

В даний час терапія ІТП передбачає 3 етапи:

- консервативний;
- оперативний;
- застосування цитостатиків («терапія відчаю»).

Купування геморагічного синдрому досягається за допомогою застосування гемостатичних препаратів. До їх числа відносяться:

Ангіопротектори: 12,5% розчин діцинону (етамзилату) по 1,0-2,0 мл 2-4 рази на добу в/в, в/м або по 0,5 г 4-6 разів на добу всередину; 0,025% розчин адроксону по 1,0-2,0 мл 2-4 рази на добу в/м. Гемостатичний ефект цих препаратів пов'язаний із зменшенням проникності дрібних судин і капілярів, посиленням тромбоцитарно-судинної реакції, зупинкою кровотечі з дрібних і найдрібніших судин.

Інгібітори фібринолізу: епсилон-амінокапронова кислота ( $\epsilon$ -АКК) в дозі 0,2 г/кг/добу перорально 3-4 рази на добу або в/в, при кровотечі, що продовжується, повторити в/в введення через 4 хв.; після зупинки кровотечі перейти на прийом препарату внутрішньо у дозі 50-100 мг/кг на добу;

Механізм дії цих препаратів базується на пригніченні активності плазміногену, плазміну, активації XII фактору калікреїн-кінінової системи. Інгібітори фібринолізу сприяють стабілізації фібрину та його відкладенню в судинному руслі, індукують агрегацію і адгезію тромбоцитів і еритроцитів.

Для зупинки зовнішніх кровотеч ці ж препарати можна застосовувати місцево. Крім них з цією ж метою використовують гемостатичну губку, тромбін, фібриноген, кріотерапію і т. ін.

### ***Невідкладна допомога при носовій кровотечі***

У носові ходи у кожную ніздрю закачують кожні 3-5 хвилин по 3-5 крапель розчину - 20 мг тромбіну розчиняють в 50 мл 5% розчину  $\epsilon$ -АКК і додають 2 мл 0,025% розчину адроксону. Можна чергувати закачування цього розчину і судинозвужувальних препаратів (1% розчин ефедрину, адреналін у розведенні 1:10000). Допускається чергування тампонади переднього носового ходу тампонами із зазначеною вище гемостатичною сумішшю і тампонами з 1-5% розчином феракрилу, гемостатичною губкою, фібриною плівкою. Слід пам'ятати, що передня тампонада носових ходів повинна бути пухкою. Тампони вводяться в носові ходи не більше ніж на 24 години, при неможливості їх заміни необхідно призначення антибіотиків з профілактичною метою.

При відсутності ефекту від терапії виникає необхідність вирішення питання про проведення замісної терапії, тобто застосування тромбоконтрату (ТК). До використання ТК необхідно підходити виважено, з урахуванням характеру тромбоцитопенії. Зокрема, при імунних тромбоцитопеніях трансфузія ТК протипоказана, оскільки його використання може посилити імунний процес, посилити руйнування тромбоцитів за рахунок надлишкового утворення антитіл. Переливання ТК при ІТП показано лише при масивних життєвонебезпечних кровотечах.

У той же час при неімунних тромбоцитопеніях переливання ТК показано в наступних випадках:

- при життєвонебезпечних кровотечах;
- при зниженні числа тромбоцитів менше  $10 \times 10^9/\text{л}$  (навіть при відсутності геморагічного синдрому);
- при збільшенні тривалості кровотечі в 2 і більше разів в порівнянні з нормою.

Пригнічення імунопатологічного процесу при ІТП є однією з головних складових купування геморагічного синдрому. Вибір методу залежить як від тяжкості клінічних проявів, так і від кількості тромбоцитів у периферичній крові. Основними методами лікування ІТП є терапія глюкокортикоїдами, внутрішньовенна інфузія імуноглобуліну і моноклонального анти-Rh0 (D)-імуноглобуліну G, а також спленектомія. Інші методи терапії ІТП у дорослих використовуються лише при неефективності основних. До них відносяться лікування цитостатиками (азатіоприном, циклофосфамідом, алкалоїдами барвінку рожевого - вінкристином, вінбластином), синтетичними андрогенами (даназолом), аналогами  $\alpha_2$ -інтерферону,

аскорбіною кислотою, колхіцином, застосування комбінованої хіміотерапії, імуносорбції з використанням антигену стафілококу А, призначення циклоспорину, ε-АКК, плазмаферезу та видалення додаткової селезінки.

Глюкокортикоїди, як «малі» імунодепресанти, призначаються в стартовій дозі не менше 2,0 мг/кг/добу (у перерахунку на преднізолон, якому і віддається перевага) всередину протягом не менше 3 тижнів. У важких випадках дозу підвищують до 3-4-8 мг/кг/добу всередину протягом тижня з подальшим зниженням. При відсутності ефекту застосовують дексаметазон у високих дозах переривчастими курсами (0,6 мг/кг/добу в/в або 20 мг/м<sup>2</sup> протягом 4 днів кожні 15 днів). Альтернативним варіантом може бути проведення пульс-терапії: метілпреднізолон 30 мг/кг на добу протягом трьох днів до купування геморагічного синдрому та підвищення числа тромбоцитів до безпечного рівня (більше 20·10<sup>9</sup>/л).

Основною метою застосування внутрішньовенних імуноглобулінів (Біолек Веноіммун, Сандоглобулін, Флебогамма) є пригнічення активності антитромбоцитарних антитіл, зниження рівня тромбоцит-асоційованого IgG, інгібування активності клітин ретикулоендотеліальної системи за рахунок блокади Fc-рецепторів макрофагів, що зменшує опсонізацію тромбоцитів та запобігає їх руйнуванню в кровоносному руслі. Ефект досягається значно швидше (через 24-48 годин), ніж при використанні глюкокортикоїдів. Важливою перевагою імуноглобулінів є їх ефективність при використанні в ургентних ситуаціях, що розвиваються при ІТП. Застосування цих препаратів дозволяє швидко підвищити рівень тромбоцитів у крові і тим самим мінімізувати загрозу такого небезпечного ускладнення, як внутрішньочерепний крововилив.

Терапія моноклональним анти-Rh<sub>0</sub> (D)-імуноглобуліном - метод лікування імунних тромбоцитопеній, що базується на «конкуренції» кров'яних пластинок з еритроцитами. Оптимальною курсовою дозою вважається 50 мкг/кг, причому допускається як одноразове в/в введення всієї дози, так і дробове (в/в або в/м) протягом 2-5 днів. Основним побічним ефектом є транзиторна гемолітична анемія

Спленектомія - паліативний метод, що забезпечує продовження життя тромбоцитів за рахунок усунення органу, що є джерелом вироблення антитромбоцитарних антитіл і місцем їх руйнування. Проведення спленектомії у 75% пацієнтів призводить до практичного одужання. Однією з причин неефективності спленектомії може бути наявність невидалених під час операції додаткових селезінок, частота виявлення яких варіює від 10 до 25%. Тому як альтернатива спленектомії розглядається рентгеноендоваскулярна оклюзія селезінки.

При відсутності ефекту від спленектомії виникає необхідність застосування цитостатичної терапії. Цитостатики застосовуються в комбінації з ГК протягом 2-3-5-ти місяців. З цією метою застосовуються вінкрисдин 1,5-2 мг/м<sup>2</sup> всередину або в/в струйно 1 раз на тиждень, курс лікування 3-6 тижнів; циклофосфамід (циклофосфан) в дозі 10 мг/кг (5-10 ін'єкцій) або 200 - 400 мг на добу парентерально, 6-8 г на курс; азатіопрін (2-3 мг/кг ваги тіла в 2-3 прийоми протягом 1-2-3 міс.). Ефект, як правило, настає через 1,5-2 місяці, після чого поступово відміняють кортикостероїди.

## **Зміни в ротовій порожнині**

Основним клінічним симптомом захворювання є крововиливи в шкіру і слизову оболонку ротової порожнини, а також кровотечі з носа і ясен, що виникають спонтанно або під впливом незначної травми. У зв'язку з тим, що крововиливи виникають в слизовій оболонці ротової порожнини, іноді окремі її ділянки мають вигляд «веселки». Загалом слизова оболонка ротової порожнини при ІТП бліда, атрофована, епітелій стоншений, місцями утворюються ерозії або виразки. Слід дотримуватися обережності при стоматологічних втручаннях, попереджати травматичну дію на слизову оболонку порожнини рота. Складні операції проводять з дозволу гематолога в умовах стаціонару після відповідної підготовки.

## **VI. Матеріали для самопідготовки**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню**

- Етіологія та патогенез тромбоцитопеній і тромбоцитопатій (спадкових та набутих).
- Сучасні класифікації порушень первинного, вторинного гемостазу та фібринолізу.
- Клінічні прояви та диференційна діагностика тромбоцитопеній, тромбоцитопатій і ІТП.
- Загальні принципи лабораторної діагностики порушень первинного, вторинного гемостазу та фібринолізу.
- План обстеження хворого на ІТП.
- Принципи лікування ІТП.
- Особливості тактики лікаря-стоматолога у хворого на ІТП.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь.**

#### **Завдання 1**

Який тип кровоточивості є характерним для тромбоцитопенічної пурпури?

- A. Гематомний
- B. Змішаний (капілярно-гематомний)
- C. Капілярний (петехіально-екхімозний)**
- D. Васкулітно-пурпурний
- E. Ангіоматозний

#### **Завдання 2**

Про яку патологію можна думати за наявності тромбоцитопенії в периферичній крові і підвищенням змісту мегакаріоцитів в кістково-мозковому пунктаті?

- A. Апластична анемія.
- B. Гострий лейкоз.
- C. Хронічний лімфолейкоз.
- D. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.**
- E. Хронічний гепатит.

### Завдання 3

У лікарню доставлений хворий 21 року з болями в шлунку. Стан важкий. Блідий. Температура – 38<sup>0</sup>С. Гінгівіт, петехії, оссалгія. Яке дослідження необхідне в першу чергу:

- A. Визначення лейкоцитарної реакції крові
- B. Фіброгастроскопія
- C. Діагностична лапаротомія
- D. Визначення гемоглобіну і еритроцитів
- E. Підрахунок тромбоцитів**

**В. Вирішіть декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми.**

### Завдання 1

Хворий 23 років. Скарги на кровотечу з носа, ясен, геморагічні висипання на шкірі, які з'явилися 1 місяць тому. Об'єктивно: на шкірі петехіальний висип, позитивна проба щипка, зміни внутрішніх органів не виявлені. Аналіз крові: Hb - 105г/л, лейкоцити - 5,4x10<sup>9</sup>/л, тромбоцити – 11x10<sup>9</sup>/л, лейкоформула без патологічних змін, час кровотечі по Дюке 23 хв.

1. Ваш попередній діагноз:
  - A. Хвороба Вілебрандта
  - B. Тромбоцитопатія
  - C. Геморагічний васкуліт.
  - D. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура**
  - E. Гемофілія А.
  
2. Який аналіз дозволить встановити остаточний діагноз?
  - A. Мієлограма.**
  - B. Коагулограма.
  - C. Розгорнутий аналіз крові.
  - D. Визначення часу згортання крові, АЧТЧ.
  - E. Рівень VIII фактору в сироватці крові.
  
3. Для лікування цього захворювання треба призначити хворому:
  - A. Гемотрансфузію.
  - B. Гепарин
  - C. Кріопреципітат
  - D. Глюкокортикоїди**
  - E. Діцинон.

### Завдання 2

Хвора 28 років поступила у клініку зі скаргами на загальну слабкість, наявність геморагічної висипки петехіального характеру на тілі, періодичні маткові кровотечі.

При фізичному обстеженні патології з боку органів та систем органів не виявлено. Показники коагулограми не змінені, кількість тромбоцитів -  $170 \times 10^9/\text{л}$ , ретракція кров'яного згустку відбулася через 48 годин.

1. Ваш попередній діагноз:

- A. Гемофілія С
- B. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- C. Тромбоцитопатія**
- D. Гемофілія В
- E. Хвороба Віллебранда.

2. Для уточнення діагнозу найбільш доцільним є визначення:

- A. Розгорнутого аналізу крові
- B. Мієлограмми.
- C. Агрегації тромбоцитів.**
- D. Визначення часу згортання крові
- E. Коагулограмми.

3. Для надання допомоги при кровотечі у хворої слід призначати:

- A. Гемотрансфузію
- B. Амінокапронову кислоту**
- C. Кріопреципітат
- D. Глюкокортикоїди
- E. Діцинон

## **VII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Сучасні принципи лікування тромбоцитопатії".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## ТЕМА 19. ГЕМОФІЛІЯ.

### I. Актуальність теми

На сьогоднішній день в Україні офіційно зареєстровано 2672 хворих на гемофілію. Гемофілія - це спадкове захворювання яке проявляється підвищеною кровоточивістю, але 30% випадків цього захворювання не мають спадковості і викликані змінами в генах самого хворого. Цією хворобою хворіють тільки чоловіки незалежно від раси чи соціального статусу.

Перебігу хвороби супроводжується частими крововиливами в м'які тканини, суглоби і внутрішні органи. Через специфіку перебігу захворювання першим страждає опорно-руховий апарат, що призводить до інвалідності та непрацездатності хворих. Часті крововиливи в суглоби призводять до їх незворотних руйнувань. Крововиливи в життєво-важливі органи можуть привести до смерті хворого. Тому профілактичні та терапевтичні заходи повинні застосовуватися, у першу чергу, у пацієнтів з високим ризиком ускладнення гемофілії.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, типових та атипичних клінічних проявів, протоколів діагностики гемофілії з метою оптимізації лікарської тактики спрямованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на гемофілію.

**II. Мета навчання** - уміти діагностувати гемофілію та знати тактику стоматолога при втручанні у ротовій порожнині у хворих на гемофілію.

### III. Основні цілі заняття

Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- про місце гемофілії в структурі геморагічних діатезів, зумовлених дефіцитом плазмових факторів згортання, поширеність у різних вікових та етнічних групах;
- про статистичні дані щодо захворюваності, частоту виникнення ускладнень, летальності, найближчого та віддаленого прогнозу у хворих на гемофілію;
- про історію наукового вивчення гемофілії та внесок вітчизняних вчених;

Студент повинен знати (засвоїти):

- етіологію гемофілії;
- ключові ланки патогенезу гемофілії;
- клінічну класифікацію гемофілії;
- типові клінічні прояви гемофілії;
- лабораторну та інструментальну діагностику гемофілії;
- ускладнення гемофілії;
- принципи лікування гемофілії

Студент повинен оволодіти:

Навичками:

- збирання скарг та анамнезу захворювання;

- обстеження хворого на гемофілію та виявлення основних симптомів і синдромів;
- сформулювати та обґрунтувати попередній діагноз;
- визначення плану лабораторного та інструментального обстеження хворого (згідно протоколам діагностики гемофілії);

Вміннями:

- інтерпретувати результати лабораторних та інструментальних досліджень;
- провести диференційну діагностику в залежності від типу гемофілії, та іншими клінічними станами, що супроводжуються геморагічним синдромом (геморагічні діатези зумовлені патологією судинної стінки, тромбоцитарної ланки гемостазу, дефіцитом плазмових факторів згортання, гіперфібрinolізом);
- надати рекомендації стосовно режиму та дієти хворого на гемофілію, враховуючи стадію захворювання, важкість стану та супутню патологію;
- скласти план лікування хворого на гемофілію (згідно протоколам лікування гемофілії) з урахуванням стадії захворювання, наявності ускладнень та супутньої патології;
- надати невідкладну допомогу у екстремальних ситуаціях та невідкладних станах.

#### **IV. Зміст теми заняття**

Класична гемофілія - це дефіцит нормального функціонального фактора VIII, хвороба Крістмаса - дефіцит нормального фактора IX, а хвороба фон Віллебранда - недолік як антигенного, так і функціонального фактора VIII, а також ко-фактора цього фактора VIII фон Віллебранда. Фактори внутрішнього шляху коагуляції визначаються за Чтв (часткове тромбіновий час). Фактори VIII і IX є унікальними і надзвичайно важливими компонентами внутрішнього шляху, і їх нестача супроводжується збільшенням Чтв. Інші фактори, унікальні для внутрішнього шляху, а саме чинники XII і XI, також можуть генетично відсутнім, проте це буває набагато рідше і проявляється клінічно значно м'якше.

Визначення тромбінового часу характеризує в основному екзогенний шлях коагуляції, де фактор VII є основним. Цілком очевидно, що деякі фактори, такі як X, V, II і I є загальними для ендogenous та екзогенного шляхів коагуляції. Таким чином, нестача факторів VIII або IX обумовлює збільшення Чтв при нормальному ПВ. Це відмітна ознака гемофілії. Очевидно, що ідентифікація дефіцитного фактора конче необхідна для визначення типу спостерігається гемофілії. Його ідентифікація впливає також на вибір специфічного лікування.

#### **Генетичні типи**

##### **Класична гемофілія (гемофілія А)**

Гемофілія А - це пов'язане з статтю спадкове захворювання, що обумовлює дефіцит VIII фактора згортання. Залежно від рівня фактора VIII в крові його дефіцит часто визначається як важкий (менше 2% його нормальної активності), помірний



(активність становить 2-5%) і невеликий (5-30% активності). Лише близько 50% хворих з важкою формою гемофілії мають сімейний анамнез захворювання.

### **Хвороба Крістмаса (гемофілія В)**

Гемофілія В - це також пов'язане з підлогою спадкове захворювання, що приводить до недостатньої активності ІХ фактора згортання. Розрізняють важку, помірну і м'яко виражену форми захворювання. Більше 75% хворих мають сімейний анамнез гемофілії. Дане захворювання клінічно не відрізняється від гемофілії А.

### **Хвороба фон Віллебранда**

Це аутосомно-успадковане захворювання, що приводить до недостатньої активності фактора VIII у коагуляції (VIII-С), імунологічної активності [VIII-антиген (аg)] і VIII фактора фон Віллебранда (VIII-фВФ). Останній - це фактор, коригуючий дисфункцію тромбоцитів, яка виявляється при хворобі фон Віллебранда.

За захворювання успадковується за аутосомно-домінантним типом і має варіабельні клінічні прояви.

### **Клінічні синдроми гемофілії**

#### **Слабко виражені форма захворювання**

Ця форма захворювання може залишатися не діагностованою до дорослого віку, хоча в анамнезі у подібних хворих дуже часто є вказівки на незначні, але повторювані епізоди кровотечі в ранні роки життя. Сильна кровотеча після невеликої травми спостерігається рідко, але воно може виникнути внаслідок видалення зуба, при тонзилектомії та інших хірургічних втручань або після важкої травми. У хворих жіночої статі відзначається легке виникнення синців, що викликає певні косметологічні труднощі, а також рясні менструації. Хворі з невеликим дефіцитом фактора VIII або IX іноді можуть мати нормальне АЧТВ.

#### **Помірно виражені і важкі форми захворювання**

Ці форми захворювання зазвичай спостерігаються в дитячому віці чи у ранньому дитинстві. За захворювання може виявитися після циркумцизії. У немовлят, початківців ходити, випадкове падіння може викликати утворення повторних і різко виражених внутрішньом'язових гематом, а прикушення губ або мови призводить до сильної кровотечі. Сильна кровотеча можуть спровокувати і стоматологічні процедури. У підлітків і у дорослих можливе виникнення гематурії (спонтанне або внаслідок фізичного напруження). Характерні гемартрози і глибокі м'язові гематоми спостерігаються вже тоді, коли діти вільно ходять і бігають; їх найбільша частота відзначається у дітей шкільного віку та у підлітків.

М'язова гематома проявляється хворобливістю і напругою перш ніж з'являться такі кардинальні симптоми, як припухлість і підвищення місцевої температури. Ретроперитонеальном гематому не завжди легко розпізнати; хворий може скаржитися на біль у паху, у місці прикріплення поперекових м'язів внаслідок крововиливу в фасціальні простір.

Крововиливи в порожнину суглоба зазвичай розпізнаються за відчуттям розпирання в ньому і з обмеження його рухливості. З'являються біль і припухлість в

області суглоба. Найбільш часто (у зворотньому порядку) уражаються колінні, ліктьові, гомілковостопні, стегнові та плечові суглоби. У разі несвоєчасного лікування і, отже, уповільненої розсмоктування крові може мати місце хронічна артропатія. Повторні кровотечі в порожнину суглоба ведуть до гіпертрофії синовіальної оболонки, хронічного запалення з утворенням фіброзних зрощень і анкілозирования суглоба. Може спостерігатися тяжка деформація суглоба.

## **Лікування**

### **Замісна терапія**

Важливе значення для вибору адекватного лікування має специфічна ідентифікація дефіцитного фактора згортання. У ситуації, що не дозволяє встановити специфічну аномалію, може використовуватися свіжозаморожена плазма, яка містить усі фактори згортання. Однак для досягнення адекватного гемостазу в таких випадках зазвичай потрібні значні кількості плазми, так що може виникнути проблема з перевантаженням об'ємом. Середньому хворому необхідно приблизно 40 мл плазми на 1 кг маси тіла. У 1 мл нормальної плазми міститься 1 ОД факторної активності. Отже, переливання плазми з розрахунку 40 мл / кг підвищує рівень фактора VIII в крові на 100%. Лікар ОНП повинен вміти розраховувати кількість введеного фактора, яке потрібно для підвищення активності даного чинника в крові хворого до бажаного рівня. У залежності від інтенсивності кровотечі (слабка або сильна) лікар може прагнути до підвищення плазмового рівня даного фактора до 50-100% розрахованої норми. Оскільки період напіврозпаду антигемофільних факторів становить всього лише 12 годин, хворому може знадобитися повторне переливання в залежності від локалізації, вираженості і тривалості кровотечі.

При лікуванні хвороби фон Віллебранда може використовуватися і свіжозаморожена плазма або кріопреципітат. Оскільки одна порція плазми, виходить, від одного донора, ризик зараження гепатитом або СНІДом при її переливанні менше, ніж при використанні сумарних кров'яних концентратів. Плазма може застосовуватися також у хворих з невеликим дефіцитом фактора VIII або IX. Її застосування обмежується ризиком перевантаження об'ємом, оскільки безпечним може бути одноразова введення лише 10-15 мл / кг з очікуваним підвищенням активності фактора згортання на 20-30%.

До останнього часу кріопреципітат був засобом вибору при лікуванні більшості хворих з легкою класичною гемофілією (5-30% активність фактора VIII) і пацієнтів з хворобою фон Віллебранда. Зважаючи можливого зараження вірусною інфекцією при переливанні кровозамінників були розроблені альтернативні методи лікування. Застосування D-аміно-8, D-аргінінвазопресін (DDAVP) з розрахунку 0,3 мкг на 1 кг маси тіла майже завжди дозволяє підвищити активність VIII фактора до рівня, що забезпечує гемостаз у таких хворих. Цей препарат є аналогом вазопресину і, отже, не асоціюється з передачею інфекційного захворювання. На жаль, DDAVP неефективний при важкій гемофілії і в більшості випадків помірно гемофілії, а також при тяжкій хворобі фон Віллебранда і при її формі IB. Остання є незвичайною формою хвороби Віллебранда, тому її діагностика вимагає ретельного обстеження

хворого фахівцем-гематологом.

Використання гемоконцентратів зробило лікування гемофілії більш доступним для повсякденної практики. Доза концентрату повинна відповідати тяжкості кровотечі. При невеликій кровотечі може бути цілком достатньою одноразова інфузія кількох порцій кріопреципітату в ОНП. Хворий попереджається про необхідність повторного звернення до ОНП при поновленні кровотечі. Кріопреципітат містить велику кількість фактора VIII - приблизно від 5 до 10 ОД його активності на 1 мл. Порція кріопреципітату, отриманого від одного донора, містить 10 мл загального обсягу, тобто 50-100 ОД активності фактора VIII на 1 пакет кріопреципітату.

Оброблені нагріванням концентрати VIII фактора в даний час доступні в різних лікувальних закладах загального профілю. Ці гемоконцентрати готуються з депонованої плазми, ліофілізованої, а потім розведеною стерильною водою до необхідного обсягу. Сумарна активність вказана на упаковці. Основна перевага гемоконцентрата полягає в тому, що при його використанні не відбувається перевантаження об'ємом, але оскільки цей продукт виходить з депонованої плазми, його введення пов'язане з великим ризиком зараження гепатитом і СНІДом. Як вважають, обробка препарату нагріванням інактивує ВІЛ (HIV / HTLV-III), збудник СНІДу. Тим не менш, тестування крові на ВІЛ і на антитіла до нього проводиться у всіх донорів, Концентрати є більш дорогими препаратами. Число одиниць активності на 1 мл може значно варіювати в різних препаратах.

Ліофілізовані концентрати факторів II, VII, IX і X (протромбіновий комплекс) використовуються, перш за все, для лікування дефіциту фактора IX. З технічних причин цей комплекс не сепарується, тому його використання пов'язане з більш високим ризиком зараження гепатитом і СНІДом, а також виникнення тромботичних ускладнень. Середня активність фактора IX в концентраті становить 20 ОД / мл.

### **Додаткові заходи**

М'язова гематома і підшкірні крововиливи можуть бути зменшені за допомогою різних місцевих впливів (що давить, застосування льоду, іммобілізація за допомогою еластичного бинта). Гемартрози зазвичай спостерігаються лише при важкій гемофілії і практично ніколи - при хворобі фон Віллебранда. Тимчасова іммобілізація суглоба за допомогою шинування попереджає його подальше травмування, обмежує припухання і усуває біль.

Важливе значення при гемофілії має адекватна аналгезія. Все більше число анальгетиків містить ацетилсаліцилову кислоту; слід утриматися від їх використання при гемофілії, так як вони гальмують агрегацію тромбоцитів і посилюють гемостатичні ускладнення. В якості альтернативних препаратів можуть використовуватися пропексифен, ацетамінофен і кодеїн. Слід уникати застосування внутрішньом'язових ін'єкцій.

Протизапальні препарати (особливо кортикостероїди) застосовуються при гематурії, гострому гемартрозі і хронічний синовіт. Їх доза звичайно становить 1 мг / кг на день.

## **Спеціальні вказівки**

В окремих випадках хворі з важкою гемофілією не піддаються відповідної замісної терапії. Такі хворі можуть скласти невелику, але терапевтично складну групу пацієнтів з циркулюючими антикоагулянтами (інгібітори). При лікуванні цього серйозного ускладнення необхідна консультативна допомога гематолога.

## **Зміни ротової порожнини**

**Гемофілія** являє собою класичну форму спадкової кровоточивості. Клінічні ознаки захворювання виявляються зазвичай після травми (поріз гострими предметами, видалення зуба, прикушення язика та ін.) При розвитку гематоми в тканинах можуть відзначатися компресійні явища, що призводять до порушення живлення органів аж до некрозу. У порожнині рота кровотечі звичайно спостерігаються зі слизової оболонки ясеневих сосочків і при прикушенні язика. З віком прояви кровоточивості стають менш вираженими, проте відносно одужання прогноз несприятливий. Необхідно пам'ятати, що для гемофілії феномен порушеного згортання крові не є постійним: наприкінці кровотечі і безпосередньо після її закінчення згортання може виявитися нормальним (очевидно, саме кровотеча є фактором, що нормалізує механізм згортання; через деякий час згортальна здатність крові знову знижується, обумовлюючи готовність до нових кровотеч).

**Хвороба Віллебранда.** Носить спадковий характер; в генезі захворювання – порушення капілярного гемостазу і порушення згортання крові в 1 фазі. В клінічній картині характерні рясні кровотечі зі слизових оболонок: носа, ясен, маточні і шлунково-кишкові. Гематоми і крововиливи, як правило, не відповідають тяжкості травми. Симптоми "джгута", "щипка" і інші різко виражені і проявляються раніше, чим при хворобі Верльгофа.

## **V. Матеріали контролю та методичного забезпечення заняття**

### **Питання для контролю вихідного рівня знань навичок та вмінь:**

1. Сформулюйте визначення поняття гемофілії.
2. Визначте етіологію гемофілії.
3. Вкажіть ключові ланки патогенезу гемофілії.
4. Наведіть основні положення сучасної клінічної класифікації гемофілії.
5. Назвіть типові клінічні прояви гемофілії.
6. Складіть план лабораторного та інструментального обстеження хворого на гемофілію.
7. Вкажіть ускладнення гемофілії.
9. Назвіть принципи лікування гемофілії.
10. Вкажіть основні групи препаратів, які використовуються при лікуванні хворих на гемофілію.

### **Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь.**

1. У підлітка 15 років, з рани, яка утворилася після екстракції зуба, почалася сильна кровотеча. При додатковому збиранні анамнезу, виявлено, що підліток хворіє на гемофілію А. Терміново госпіталізований. Який препарат найбільш ефективний для лікування такої кровотечі:

- A. Кріопреципітат**
- В. Амінокапронова кислота
- С. Хлорид кальцію
- Д. Вікасол
- Е. Аскорутин

2. У 16-річного юнака після проведення щеплення спостерігалася тривала кровотеча з місця ін'єкції, після чого утворилася внутрішньом'язова гематома. При обстеженні виявлене значно підвищене споживання протромбіну та виражене подовження активованого часткового тромбoplastинового часу. Про яке захворювання слід думати?

- A. Гемофілія**
- В. Хвороба Верльгофа.
- С. Хвороба Шенлейн-Геноха
- Д. Геморагічна хвороба новонароджених.
- Е. Вроджена афібриногенемія.

3. Юнак 15 років страждає від сильного болю в правому коліні, припухлість його, обмеженість руху, біль виник раптово після невдалого стрибка. Із анамнезу відомо, що в дитинстві у хворого бували синці на тілі, кровотеча із лунок зубів при зміні молочних зубів. При огляді шкіри, виявлені синці на сідницях, шкірі животу. Аналіз крові: Нв - 108 г/л, Ер  $3,6 \times 10^{12}$  /л, Л -  $9,8 \times 10^9$ /л, е-2%, б-1%, п-11%, с-52%, л-28%, м- 6%, ШОЕ -15 мм/год. Ваш діагноз? .

- A. Гемофілія**
- В. Гемолітична анемія
- С. Тромбоцитопенічна пурпура
- Д. Геморагічний васкуліт
- Е. Гемоглобінопатія

4. У жінки 56 років з труднощами зупинено носову кровотечу під час гіпертонічного кризу. Через 6 годин вона знову відкрилася, з'явилась кровотеча з вух, кроваве блювання, екхімози в зонах ін'єкцій, олігурія із сечею "м'ясних помиїв". Вкажіть діагноз?

- A. ДВЗ-синдром**
- В. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- С. Хвороба Рандю-Ослера
- Д. Геморагічний васкуліт

5. Хлопчик 10 років, що страждає на гемофілію, доставлений до лікарні зі скаргами на набряк правого колінного суглоба, який виник 2 години тому після невеликої травми. Який об'єм медичної допомоги слід призначити хворому?

**А. Повторні трансфузії антигемофільного фактору VIII 10 Од/кг 1 раз/12 годин, ліжковий режим, при різкому больовому синдромі – пункція суглоба.**

- В. Введення амінокапронової кислоти
- С. Переливання нативної плазми
- Д. Холод на уражений суглоб, його іммобілізація
- Е. Пряме переливання крові від донора

**Завдання 1.** Хворий 15 років поступив у лікарню. У 5 місячному віці стали з'являтися синці на шкірі різних частин тіла, у віці 7 місяців, була кровотеча з ясен при прорізуванні зубів, на яснах з'явилися синьо-чорні мішечки. Після незначної травматизації з'явився набряк та болісність під час рухів у правому колінному суглобі, з приводу чого пацієнт був госпіталізований у стаціонар. Дідусь дитини страждав на тривалу кровотечу.

- 1) Ваш діагноз?
- 2) Які методи потрібні для верифікації діагнозу?

**Еталон відповіді:**

- 1) Гемофілія. Гемартроз правого колінного суглобу.
- 2) Аналіз крові, визначення часу зсідання. Автокоагуляційний тест, типування виду коагулопатії та визначення рівню дефіциту фактора зсідання.

**Завдання 2.** Хворий 16 років надійшов у стаціонар зі скаргами на болі в лівому колінному суглобі, підвищення температури, під час рухів запнувся, вдарився ногою. Страждає на гемофілію А. Під час огляду лівий колінний суглоб набряклий, шкіра над ним гаряча на дотик, гіперемована, рухи в ньому різко обмежені та болісні. Аналіз крові: ер.-3,43 x 10<sup>12</sup>/л, Нb-107 г/л, К.п.-0,94, Л-5,6 x 10<sup>9</sup>/л, Е.-1%, П.-1%, С.-65%, Л.-42%, М-1%, ШОЕ - 10 мм/г. Час зсідання за Лі-Уайтом - 30 хвилин.

- 1) Ваш попередній діагноз?
- 3) План лікування?

**Еталон відповіді:**

- 1) Гемофілія А. Гемартроз лівого колінного суглоба.
- 2) Внутрішньовенне Введення концентрованого фактора VIII в дозі 20 од/кг. В періоді реабілітації на ділянку суглобу 10 сеансів фонофарезу з кортизоном, масаж, ЛФК.

**Завдання 3.** До гематологічного відділення було доставлено хворого 18 років, зі скаргами на тривалу, значну кровотечу, що виникла через 2 години після екстракції зуба в поліклініці (хворого направила до стоматолога дільничний терапевт). З анамнезу відомо, що неодноразово відмічались болючі гематоми після незнаних травм, в 14 років спостерігався гемартроз правого колінного суглобу (після

отримання травми). Дідусь хворого, що за національністю єврей-ашкеназі, зі слів родичів «мав подібну симптоматику».

- 1) Який імовірний діагноз?
- 2) На чому ґрунтується клінічна діагностика захворювання у даного хворого?
- 3) В чому полягає лікарська помилка?
- 4) Яке обстеження необхідно призначити хворому?
- 5) Яка тактика лікування?

**Еталон відповіді:** 1) Гемофілія С.

2) Маніфестація клінічної картини лише після травм і оперативних втручань, наявність подібної клініки і національність дідуса (біля 0,3% євреїв-ашкеназі є гомозіготами по дефіциту фактора XI) .

3) Дільничним терапевтом не враховано дані анамнезу хвороби та сімейного анамнезу пацієнта. Не проведена специфічна підготовка хворого для проведення інвазивних втручань.

4) Виявлення подовження активованого часткового тромбoplastинового часу та виражених порушень антикоагуляційного тесту (оптимальний спосіб дослідження дефіциту фактору XI). Визначення різкого зниження в крові фактору XI та антигену фактору XI.

5) Інфузія кріопреципітату.

## **VI. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Диференційна діагностика гемофілій".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 20. ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ (ХВОРОБА ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА). ВАЗОПАТІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. ПРОФІЛАКТИКА І ОСОБЛИВОСТІ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧ ПРИ ВАСКУЛІТАХ ТА ВАЗОПАТІЯХ У СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ.**

### **I. Актуальність теми**

Розповсюдженість системних васкулітів і вазопатій коливається від 0,4 до 14 випадків на 100000 населення. Вони вважаються відносно рідкими захворюваннями, але в останні роки відмічено тенденцію дозрівання їх розповсюдженості серед населення розвинених країн, що обумовлює високий рівень тимчасової та стійкої непрацездатності та визначає велику соціальну роль цієї патології. Вазопатії – гетерогенна група захворювань, основною морфологічною ознакою яких є ураження судинної стінки, а спектр клінічних проявів залежить від типу, розмірів і локалізації пошкоджених судин і важкості супутніх запальних порушень. Системні вазопатії відносять до найбільш важких форм хронічної патології людини. Системні вазопатії частіше зустрічаються у чоловіків ніж у жінок, можуть виникати у будь-якому віці, але переважно в 40 – 50 років, за виключенням геморагічного васкуліту та хвороби Кавасакі, на які переважно страждають пацієнти дитячого та юнацького віку.

Хвороба Шенлейн-Геноха (геморагічний васкуліт) є типовим представником групи системних васкулітів з переважним ураженням судин мікроциркуляторного русла шкіри, суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок. При цьому захворюванні запалення судин є сутністю патологічного процесу, на відміну від інших ревматичних захворювань, при яких васкуліт постає лише компонентом захворювання, наприклад, при ревматоїдному артриті, дифузних захворювань сполучної тканини, ревматизмі тощо. Геморагічний васкуліт характеризується поширеним ураженням судин, ішемією і порушенням функції відповідної зони чи системи органів із залученням слизових оболонок, слинних залоз, формуванням хронічних виразок в ротовій порожнині. Тому знання цієї патології, особливостей діагностики, терапії являються актуальними і для лікаря стоматолога. Знання клінічних проявів в ротовій порожнині при геморагічному васкуліті допоможуть стоматологу в проведенні диференціальної діагностики та призначенню лікування при геморагічних ускладненнях. Що і обумовлює актуальність цієї теми.

**II. Мета навчання** -знати етіологію, патогенез,основні клінічні форми геморагічного васкуліту (хвороба Шенлейн-Геноха) та інших вазопатій. Знати основні клінічні прояви та критерії діагностики цих захворювань, зміни з боку ротової порожнини, принципи лікування. Роль лікаря - стоматолога щодо запобігання тяжким ускладненням та надання невідкладної допомоги на своєму робочому місці.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Знати:**

- визначення поняття геморагічного васкуліту та інших вазопатій;
- етіологію, патогенез геморагічного васкуліту та інших вазопатій;



- клінічну картину геморагічного васкуліту та інших вазопатій;
- сучасні класифікації геморагічного васкуліту та інших вазопатій;
- діагностичні критерії геморагічного васкуліту та інших вазопатій;
- лабораторну та інструментальну діагностику геморагічного васкуліту та інших вазопатій, принципи диференційної діагностики;
- дієтичне, медикаментозне лікування геморагічного васкуліту та інших вазопатій.

#### **Вміти:**

- скласти план обстеження хворого, у якого існує або передбачається геморагічний васкуліт або інша вазопатія;
- на основі знання діагностичних критеріїв поставити та обґрунтувати попередній діагноз, провести диференційний діагноз у конкретного хворого з урахуванням етіології, патогенезу, особливостей перебігу захворювання;
- провести диференційну діагностику хвороби Шенлейн-Геноха з іншими вазопатіями;
- призначити адекватну терапію обстежуваному хворому в залежності від клінічних проявів, ускладнень, супутніх захворювань;
- визначити основні методи профілактики, МСЕ при геморагічному васкуліті та інших вазопатіях.

#### **Оволодіти навичками:**

- збору анамнезу у хворого з вазопатією або з підозрою на неї;
- проведення кваліфікованого об'єктивного обстеження хворого з даною патологією;
- призначення і проведення лабораторного та інструментального дослідження; інтерпретації даних додаткових методів дослідження;
- формулювання розгорнутого клінічного діагнозу у відповідності з існуючими класифікаціями;
- призначення індивідуального комплексного лікування (виписати рецепти);
- здійснення диспансерного спостереження, профілактики хворих із геморагічним васкулітом та іншими вазопатіями.

#### **IV. Зміст теми**

Патологія системи гемокоагуляції в практиці лікаря-стоматолога може бути представлена як *тромбозами*, так и *геморагічним синдромом*. Однак, найбільш часто захворювання супроводжує саме геморагічний синдром, який відрізняється підвищеною кровоточивістю. Розвиток геморагічного синдрому може бути обумовлений різноманітними патогенетичними механізмами, в тому числі первинною патологією системи гемостазу, метаболічними змінами, порушенням функції печінки та ін.

Виникнення геморагічного синдрому може бути обумовлено:

- порушенням стану проникливості судинної стінки (*вазонатії*);

- кількісним та/або якісним дефектом тромбоцитарної ланки гемостазу (*тромбоцитопенії, тромбоцитопатії*);
- патологією коагуляційної ланки гемостазу: дефіцитом коагулянтів або підвищеним вмістом антикоагулянтів (*коагулопатії*).

Класифікація вазопатій:

1. Спадкові:

- хвороба Рандю – Ослера;
- пурпура при спадковій патології сполучної тканини: синдром Елерса – Данло (синдром гіпереластичної шкіри), синдром Марфана, вроджена ламкість кісток, синдром Луї-Бар (телеангіектазії шкіри з атаксією) та ін.;
- синдром Казабаха – Мерріт: гемангіома у сполученні з тромбоцитопенією та анемією;
- ангиоматоз сітківки Гіппеля – Ліндау;
- ідіопатичний гемосідероз легень та ін.

2. Набуті:

- геморагічний васкуліт і інші види алергічних васкулітів;
- симптоматичні васкуліти при системних захворюваннях сполучної тканини, медикаментозних і харчових алергіях;
- інфекційні токсичні вазопатії;
- гіповітамінозні вазопатії при дефіциті вітамінів С, Р та ін.

Геморагічний синдром реалізується у вигляді геморагічного висипу та кровотеч, при порушенні проникності судинної стінки частіше проявляється у вигляді петехій.

### **Хвороба Шенлейн-Геноха**

**(геморагічний васкуліт, капіляротоксикоз, алергічна пурпура)**

**Патогенез.** В основі патогенезу хвороби Шенлейн-Геноха лежить імунопатологічний процес (3-й тип алергічних реакцій – феномен Артюса).

У випадку попадання до організму надлишкової кількості антигену з одного боку і незрілості імунних систем з іншого, яка нездатна активно зв'язати антиген і вивести його, частина антигену чомусь прицільно осідає на ендотелії судини (мікрокапіляра). До антигену приєднуються антитіла і іде реакція антиген-антитіло з приєднанням комплементу. При цьому формуються мікропреципітати, що веде до порушення гемодинаміки в мікроциркуляторному руслі, порушується прохідність русла. Під впливом факторів комплементу пошкоджується русло, підвищується проникливість, що призводить до пропотівання вмісту судини у зовнішнє середовище. Оскільки спостерігається мікротромбоз, пошкоджуються формені елементи крові, зокрема нейтрофіли з виділенням пошкоджуючих факторів (лізосомальних ферментів), що повторно порушує цілісність стінки капіляра. Це веде до оішемізації, порушенню трофіки органа.

Алергічну реакцію провокують алергени, які потрапляють до організму. В структурі алергенів на першому місці стоять інфекційні алергени: стрептокок, стафілокок. В якості алергенів можуть виступати харчові фактори, хімічні фактори,

ліки. Це доводиться фактами з анамнезу: за 2-3 тижні до появи симптомів підвищеної кровоточивості пацієнт або переніс інфекцію, або приймав ліки, або вживав які-небудь продукти. При вивченні анамнезу життя і хвороби у пацієнтів зцією патологією вдається відмітити наступне: у когось симптоми підвищеної кровоточивості виникли після переохолодження, після фізичної або психічної травми. Цьому існує думка, що ці фактори знижують загальну резистентність, в тому числі імунологічну і запускають хворобу.

Процес ураження судин може носити системний характер, але частіше за все він локалізований у межах однієї системи. Саме ця обставина дає підставу виділити декілька клінічних форм цього захворювання.

### **Класифікація**

#### 1. За клінічною формою

- шкірна
- суглобова
- абдомінальна
- ниркова
- серцева
- змішана

#### 2. За ступенемважкості

- легка
- середньоїважкості
- важка

#### 3. За періодом (фазою)

- активна фаза
- фаза стихання
- фаза ремісії

#### 4. За перебігом

- гостра (симптомихвороби спостерігаються протягом 1,5 - 2 місяців)
- підгостра (симптоми хвороби спостерігаються від 2 до 6 міс.)
- хронічна (від 6 і більше)

Важно навчитися оцінювативажкістьперебіг, тому що від цього залежить лікування.

### **Клініка**

- шкірна форма характеризується появою переважно на розгинальних і бокових поверхнях нижніх кінцівок, сідниць і рідко на тулубі геморагічного висипу, розміри якого від просяного зерна до 5 копійчаної монети. Висип макулезно-папулезний. Іноді висип непокоїть свербінням. Елементи поєднуються з набряком гомілки, стоп, зовнішніх статевих органів, повік, за типом набряку Квінке. Геморагічні елементи в важких випадках некротизуються, що є одним з критерії вважкості перебігу

захворювання. Через деякий час елементи зникають, а потім настає рецидив. Що може бути спровоковано порушенням рухового режиму, дієтою ін.

- суглобова форма. В патологічний процес частіше всього залучаються крупні суглоби. В основі суглобового синдрому лежить пропотівання серозно-геморагічної рідини в порожнину і синовіальні оболонки, періартикулярні тканини. Запам'ятати клініку суглобового синдрому дуже легко – симптоми такі ж, як при ревматизмі: частіше ушкоджуються крупні суглоби, ззовні суглоби збільшені, больовий синдром і інші симптоми минають без будь-яких наслідків. На висоті процесу дуже сильно турбують болі, дитина займає вимушене положення. Суглоби набряклі, при пальпації болючі.

- Абдомінальна форма. В основі лежить пропотівання серозно-геморагічної рідини до слизових оболонок травного тракту. Клініка: біль у животі, розвиток захисного напруження передньої черевної стінки. Диспепсичні явища: блювота, іноді з кров'ю, рідкі випорожнення з кров'ю. Такі пацієнти частіше за все потрапляють до хірургів, або до інфекційного стаціонару з клінікою гастроентериту. Якщо пацієнт потрапляє до хірургічного відділення, то діагноз ставиться під час лапаротомії.

- За даними літератури у 30-40% випадків протягом загострення з'являється ниркова симптоматика у вигляді ниркової кровотечі з наступною появою симптомів геморагічного нефриту

- Нажаль, можливі і нейрогенні симптоми при даному захворюванні, коли має місце крововилив до структур головного або спинного мозку. В цьому випадку можлива поява периферичних паралічів, афазії, епілептиформних судом.

- Описують також кардіальну форму, коли спостерігаються схожі патогенетичні і гістологічні зміни оболонок серця. При цьому спостерігається розширення усіх меж серця, зниження АТ.

### **Ступені важкості**

1. Легка ступінь: як правило, це шкірна невиражена форма, може поєднуватись з болями у животі.

2. Середньої важкості: як правило, суглобова форма, або ізольована абдомінальна форма.

3. Важка ступінь: як правило, це поєднані по локалізації форми: важкі шкірні ураження + ураження нирок, ЦНС, серця та ін.

Клінічними еквівалентами порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу є:

- *петехії* – дрібнокрапкові (діapedезні) крововиливи, що виникли як результат пропотівання еритроцитів крізь неушкоджену судинну стінку внаслідок порушення її проникливості (судинний компонент);

- *екхімози* (у побуті мають назву «синці»), виникнення яких обумовлено порушенням трофіки судини (перш за все за рахунок зниження ангіотрофічної функції тромбоцитів) з наступним зниженням еластичності, і в результаті – порушенням цілісності судини. Останнє тягне за собою вихід формених елементів

крові за межі пошкодженої судини, інфільтрацію ними оточуючих тканин і формування екхімозів.

- *кровотечі* з судин мікроциркуляторного руслу (найбільш частими є ясенні, носові, рідше – маточні, ниркові, кишкові та ін.).

### **Діагностика**

В основі діагностики хвороби Шенлейн-Геноха лежить виявлення клінічних симптомів і лабораторні методи.

Методи дослідження судинно-тромбоцитарного гемостазу:

Вибір методів оцінки судинно-тромбоцитарного гемостазу залежить в першу чергу від клінічних проявів захворювання і схильності хворого до кровотеч або тромбозів. Тести оцінки первинного гемостазу поділяють на основні (базисні) і додаткові.

К найбільш розповсюджених базисних методів дослідження первинного гемостазу відносять:

- клінічні проби на резистентність капілярів;
- лабораторні методи оцінки стану тромбоцитів.

Проби на резистентність (ламкість) капілярів. Клінічними тестами, що свідчать про патологію первинної ланки гемостазу (і перш за все його судинного компоненту), є позитивні клінічні проби на резистентність (ламкість) капілярів – щипка, джгута і проба Кончаловського–Румпель–Леєде (манжетова). Остання проба є найбільш коректною і часто використовується.

Методика проведення проби Кончаловського–Румпель–Леєде: на верхній частині долонної поверхні передпліччя окреслюють круг діаметром 5 см. На плече накладають манжету от тонометра і підтримують протягом 5 хв тиск на рівні 90-100 мм рт.ст. Через 5 хв після зняття манжети (після відновлення кровообігу в кінцівці) підраховують кількість геморагій в окресленому колі. В нормі кількість петехій не перевищує 10, при 11-20 геморагіях проба вважається слабо позитивною, при 20-30 – позитивною, більш 30 – різко позитивною. Оцінюється не тільки кількість, але і розміри крововиливів: в нормі вони не перевищують 1 мм в діаметрі.

### **Лабораторна діагностика**

Клінічний аналіз крові: зниження кількості, еритроцитів, гемоглобіну, кольорового індексу, анізоцитоз, пойкилоцитоз, лейкоцитоз, нейтрофіліоз зі зсувом вліво, прискорення ШЗЕ.

Протеїнограма: зниження альфа-глобулінів, збільшення деяких фракцій гамма-глобулінів.

Інші лабораторні показники, що свідчать про порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу:

- збільшення тривалості кровотечі;
- наявність тромбоцитопенії або тромбоцитозу;
- зміна тромбоцитарних індексів;

- порушення функціонального стану тромбоцитів: адгезії, індукованої агрегації з АДФ, колагеном, адреналіном, тромбіном, ристоцетином (визначення активності фактора Віллебранда) і іншими речовинами.

### **Сучасні методи лікування хвороби Шенлейн-Геноха**

Режим: У гострий період захворювання режим строго постільний. Розширюють режим, коли зменшуються симптоми підвищеної кровоточивості.

Дієта: оскільки харчові фактори можуть виступати в якості тих, що запускають патологічні зміни, навіть якщо в анамнезі нема непереносимості деяких харчових продуктів рекомендується виключення з харчування облігатних алергенів (молоко, яйця ін.)

### **Лікування**

- Проблема з протиінфекційною терапією вирішується індивідуально, але не треба забувати, що антибіотики теж є провокуючим фактором.

- Вітамінні препарати: вітамін С, рутін, кальцій

- Антигістамінні препарати

- В усіх випадках незалежно від ступеня важкості хвороби призначається гепарин в дозі 150-500 ОД/кг/добу чотири введення. Гепарин вводять підшкірно в ділянці живота. При легкій формі гепарин вводять протягом 10-14 днів. При середньому ступені важкості при важкій формі гепарин вводять внутрішньовенно протягом перших 2-3 днів, а потім підшкірно протягом 1–1,5 місяців. Доза підбирається індивідуально, критерій ефективності при цьому – час згорання, який повинен знижуватись.

- При середній та важкій формах також застосовують преднізолон по 0,5 – 0,7 мг/кг на добу протягом 5 днів, потім – 5-ти денна перерва, а потім знов курс 5 днів так далі до досягнення ефекту.

- В низці випадків, особливо при хронічних рецидивуючих формах можна використовувати препарати амінохінолінового ряду: резохін, плаквініл та ін. – вони мають імуносупресивний, протизапальний, знеболюючий ефекти.

- Також при середній важкості і важкій формі можна підключити антиагреганти (трентал).

- Можна використовувати плазмаферез, гемосорбцію, ентеросорбцію.

В більшості випадків вдається зупинити перший в житті криз і на цьому все може зупинитися, але за умови, що ви досягли ремісії, проводилась загальнозміцнююча терапія, здійснювалась санація хронічних осередків інфекції. Необхідно уникати введення сироваток.

**Хвороба Рандю-Ослера (спадкова геморагічнатеангіектазія)** – спадкове захворювання, в основі якого лежить неповноцінність судинного ендотелію, в результаті чого утворюються множинні ангіоми та телеангіектазії (розширення судин), які кровоточать та розташовуються на різних ділянках шкіри та слизових оболонках губ, рота.

Іноді головним симптомом хвороби можуть бути носові або шлунково-кишкові кровотечі, які настають самостійно або при незначних пошкодженнях. При частому їхньому повторенні може розвинути залізодефіцитна анемія.

Діагноз нескладний, якщо при огляді слизової губ, язика, носа вдається виявити характерне розширення судин. При інших локалізаціях телеангієктазій для їхнього виявлення доводиться застосовувати ларингозофагогастроскопію.

Лікування. Спрямоване на місцеву зупинку кровотечі, при необхідності проводять переливання крові (гемотрансфузії) та призначають препарати заліза. Використовують також кріотерапію. Іноді – хірургічне лікування

**Синдром Елерса-Данло** – група розладів, які в своїй основі мають спільні риси, зокрема такі, як поява синців, гіпермобільність суглобів (розхитаність суглобів), гіпереластичність шкіри (або млявість).

Даний вид синдрому передається генетично і успадковується від батьків до дітей. Виділяють різні форми захворювання. Гіпереластичність шкіри і гіпермобільність суглобів є результатом генетичних змін, які сприяють відтворенню патологічного протеїну колагену (звичайний протеїн, так званий «клей» тканин).

У 2001 році вченими була виявлена нова форма даного виду синдрому, причиною якої є генетична патологія протеїну, відмінного від колагену, який також грає роль при "склеюванні" клітин тканини (включаючи шкіру, сухожилля, м'язи і кровеносні судини). Патологія цього протеїну, що зветься тінасцін, також призводить до появи синдрому. Вчені вважають, що тінасцін може грати роль в регулюванні нормальної дистрибуції колагену в сполучних тканинах тіла.

## **Типи синдрому Елерса-Данло**

### Класичний тип

Ознаками класичного типу цього синдрому є гіпермобільність суглобів (розхитаність), млявість шкіри. Також млява, гладка, з фіолетовим відтінком шкіра, освіта синців при найменшій травмі. Дислокація суглобів і сколіоз є поширеними ознаками. Нестабільність суглобів може привести до розтягування. Класичний вид синдрому передається у спадок по аутосомно-домінантним типом (безпосередньо від одного батька до дитини).

### Гіпермобільний тип

Розхитаність суглобів є головним проявом цієї форми синдрому. Будь-який з суглобів може бути пошкоджений, і дислокації трапляються дуже часто. Ця форма також успадковується за аутосомним домінантним ознакою.

### Судинний тип

Для цієї форми синдрому характерні спонтанні, раптові розриви артерій і кишечнику, які можуть привести до смерті. Може з'явитися клишоногість. Також млявість шкіри різного ступеня. Вени проявляються через шкіру. Ця форма успадковується за аутосомно-домінантним типом (безпосередньо передається від одного батька дитині) і рецесивним типом (не виявляється у всіх членів сім'ї або ж проявляється тільки в одному поколінні членів даної сім'ї).

### Тип кіфосколіоз

Патологічні зміни очного яблука, значна крихкість шкіри і суглобів, сильне викривлення хребта (сколіоз) є типовими ознаками цієї форми синдрому. Ця форма передається зааутосомно-рецесивним типом (не виявляється у всіх членів сім'ї або ж тільки одне покоління успадковує цю форму хвороби).

### Тип артроклазії

Хворі з цією формою хвороби маленького зросту, у них спостерігається висока гнучкість суглобів і дислокації. Зміни на шкірі також різні. Успадковується по аутосомно-домінантним і аутосомно-рецесивним типом. Для діагностики захворювання проводиться біопсія шкіри.

### Тип дермоспараксіс

У хворих з цією формою синдрому дуже млява, м'яка, одутлувата шкіра, яка обвисає. Діагностика цієї форми синдрому проводиться за допомогою біопсії шкіри.

### Тип нестачі тінасцін-Х

При цій формі спостерігається гіпермобільність суглобів, гіпереластичність шкіри і крихкість тканин. Зміни шкіри подібні до змін, які можна побачити при класичній формі захворювання. Передається по аутосомно-рецесивним типом (не виявляється у всіх членів сім'ї або ж тільки одне покоління успадковує цю форму хвороби).

Інші рідкісні варіанти хвороби були виявлені в окремих сім'ях.

### **Діагностика**

Діагностика даного захворювання ґрунтується на історії хвороби хворого і виявляється при медичному обстеженні. Деякі форми цієї хвороби вимагають проведення біопсії шкіри, щоб визначити хімічний склад сполучних тканин, що допомагає при діагностиці хвороби.

### **Лікування**

Сидром лікуватися у відповідність з тими проявами хвороби, які спостерігаються у кожного пацієнта окремо.

Важливо не допускати будь-якого пошкодження шкіри, тобто потрібно її захищати (від ушкоджень, травм, сонця). При травмуванні необхідний ретельний догляд, як і при інфікуванні. Накладення швів може бути дуже важким, тому що шкіра дуже чутлива.

Також слід уникати ушкоджень суглобів. Час від часу, необхідно фіксувати суглоби. Необхідно виконувати вправи, які зміцнюють м'язи і підтримують суглоби, щоб знизити пошкодження суглобів. Необхідно уникати занять контактним спортом і діяльності, при якій можливе пошкодження суглобів.

**Синдром Марфана (СМ)** – спадкове захворювання сполучної тканини з ураженням скелетної, м'язової, серцево-судинної систем та очей, яке успадковується за автономно-домінантним типом. Незважаючи на те, що СМ був описаний більш як 100 років тому, він і надалі залишається однією з актуальних проблем медицини з позиції етіології, патогенезу, морфогенезу, діагностики та лікування. У зв'язку з цим і



досі переглядають діагностичні критерії, класифікація СМ, вивчаються фенотипові прояви захворювання та ведуться пошуки нових методів лікування. В одного пацієнта з СМ може бути стільки проблем зі здоров'ям, скільки спеціалістів у поліклініці.

**Патоморфологія.** Молекулярна основа захворювання – порушення синтезу одного з білків сполучної тканини фібриліну, який надає їй еластичності та забезпечує скоротливу здатність. Основні патоморфологічні зміни виявляються в сполучній тканині (мезодермі), що в минулому стало основою назви захворювання, яка нині не використовується (*dystrophiamesodermaliscongenitaMarfan*; *dystrophiamesodermalishypoplastica*). Сполучна тканина має підвищену здатність до розтягнення і менш витривала до фізичних навантажень.

Типовими є гістологічні зміни в середній оболонці судин еластичного типу, що проявляються руйнуванням еластичного каркасу з некрозом і фрагментацією еластичних волокон, порушенням направленості і розщепленням колагенових волокон, дистрофією гладком'язових клітин, накопиченням між волокнистими структурами мукополісахаридів з подальшим формуванням невеликих кист (ердгеймівський некроз).

### **Класифікація синдрому Марфана**

#### ***I. Форма:***

1. Стерта: слабо виражені зміни в одній або двох системах.
2. Виражена:
  - слабо виражені зміни в трьох системах;
  - виражені зміни хоча б в одній системі;
  - виражені зміни в двох, трьох і більше системах.

Ступінь виражених змін:

- а) легка;
- б) середня;
- в) важка.

#### ***II. Характер перебігу:***

1. Рецидивуючий (прогресуючий).
2. Стабільний.

#### ***III. Генетична характеристика:***

1. Сімейна форма (тип успадкування).
2. Спорадичний випадок.
3. Первинна мутація.

**Клініка.** Пацієнти з вираженими проявами СМ мають: доліхоцефалію; вузький лицевий скелет; високий зріст; низьку масу тіла; довгі кінцівки і павукоподібні пальці; високе піднебіння; кіфосколиоз; лійкоподібну грудну клітку, а також ураження органа зору: ектопія кристаликів; мікросферофакія; плоска рогівка; міопія.

Найважча патологія серцево-судинної системи. Розрізняють **три види серцево-судинних проявів при СМ** - вроджені дефекти структури стінок судин еластичного типу, особливо в аорті та легеневій артерії;

- наслідки попередніх дефектів – аневризми і розриви аорти;
- різні вади розвитку в комбінації з СМ, наприклад коарктація аорти, гіпоплазія аорти, незарощення артеріальної протоки.

Аневризма аорти при цій патології виникає з однаковою частотою у чоловіків і жінок, у віці 30-40 років, з переважним ураженням висхідної частини, має мішкоподібний вигляд, із характерним ураженням її гілок, а також ізольованими аневризмами артерій. Оскільки судинна патологія при синдромі Марфана генералізована, уражується еластична тканина всіх судин. Аневризми можуть виникати не тільки в різних відділах аорти, але і в легеневій артерії, а також в сонних, променевих, ліктьових, стегнових та інших судинах організму.

Зміни скелету зустрічаються у 2/3 пацієнтів, хворих на синдром Марфана і включають високий зріст, астенічну тілобудову, доліхостеномелію, прогнатію, “готичне” піднебіння, деформацію груднини, арахнодактилію, сколіози, кіфосколіози, порушення функції суглобів, плоскостість, дисфункцію висково-нижньощелепного суглобу.

Офтальмологічні прояви діагностують практично у всіх хворих на СМ, незалежно від віку. Найчастіше це міопія різного ступеню, плоска рогівка, гіпоплазія райдужки та циліарного м’язу, ектопія кришталіків, зміни калібру судин сітківки, косоокість, дегенерація сітківки, відшарування сітківки, катаракта, глаукома. Однак два останні критерії потребують подальшої перевірки для включення їх до категорії малих критеріїв. Плоска рогівка корелює з вивихом (підвивихом) кришталіків.

**Діагностика.** За критеріями Ghentnosology, 1996 (табл.1) СМ визначається за великими і малими клінічними ознаками: в органах опорно-рухового апарату; органа зору; серцево-судинної системи; дихальної системи; шкіри; твердої мозкової оболонки. Для встановлення діагнозу СМ необхідна присутність по одному великому критерію в двох системах і одного малого в третій. Окрім діагностичних критеріїв, використовуються фенотипові діагностичні тести СМ, а саме:

- співвідношення кисть/зріст >11%;
- відношення розмах рук/зріст >1,05;
- довжина середнього пальця >10см;
- відношення довжини верхнього сегменту тіла до нижнього <0,86;
- індекс Варги <1,5.

## Діагностичні критерії синдрому Марфана

(Ghentnosology, 1996)

Система	Діагностичні критерії	
	Великі	Малі
<b>Опорно-руховий апарат</b>	<p><u><math>\geq 4</math> з наступних критеріїв:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- килеподібна деформація грудної клітки;</li> <li>- воронкоподібна деформація грудної клітки, яка вимагає хірургічного лікування;</li> <li>- зміна співвідношення верхній-нижній сегмент до віку <math>&lt;0,85</math> або розмах рук/зріст <math>&gt;1,05</math>1;</li> <li>- позитивні тести зап'ястя (Walker-Murdoch) і великого пальця (Steinberg)2;</li> <li>- сколіоз <math>&gt;20^\circ</math> або спонділолістез;</li> <li>- зменшення розгинання ліктьових суглобів (кут <math>&lt;170^\circ</math>);</li> <li>- плоска стопа;</li> <li>- протрузія вертлюжних впадин;</li> </ul>	<p>2 великі критерії або 1 великий і <math>\geq 2</math> з наступних критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- воронкоподібна деформація грудної клітки;</li> <li>- гіпермобільність суглобів;</li> <li>- високе піднебіння зі скупченістю зубів;</li> <li>- особливості лицьового черепа (доліхоцефалія, гіпоплазія виличної кістки, енофтальм, retrognathia, очні щілини косою вниз);</li> </ul>
<b>Очі</b>	ектопія кришталика	<p><u><math>\geq 2</math> з наступних критеріїв:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- плоска рогівка;</li> <li>- збільшення довжини очного яблука (міопія);</li> <li>- гіпоплазія райдужної оболонки або гіпоплазія циліарного м'яза (утруднення міозу);</li> </ul>

<b>Серцево-судинна</b>	<p><u>≥ 1 з наступних критеріїв:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- дилатація висхідного відділу аорти за участю синусів Вальсальви;</li> <li>- розшарування висхідного відділу аорти;</li> </ul>	<p><u>≥ 1 з наступних критеріїв:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пролапсмітрального клапана (± мітральна регургітація);</li> <li>- дилатація легеневої артерії у віці &lt;40 років;</li> <li>- кальцифікація мітрального кільця у віці &lt;40 років;</li> <li>- дилатація або дирекція аорти у віці &lt;50 років</li> </ul>
<b>Легенева</b>		<p><u>≥ 1 з наступних критеріїв:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- спонтанний пневмоторакс</li> <li>- апікальні булли</li> </ul>
<b>Шкіра/м'які тканини</b>		<p><u>≥ 1 з наступних критеріїв:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- атрофічні стрії</li> <li>- рецидивна або оперована грижа</li> </ul>
<b>Тверда мозкова оболонка</b>	попереково-крижова ектазія твердої мозкової оболонки (діагностовано на КТ або МРТ)	
<b>Сімейність/Спадковість</b>	<p><u>≥ 1 з наступних критеріїв:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- батьки, діти або сибси (брати, сестри) які мають вищеперераховані критерії;</li> <li>- незалежна мутація гену фібриліну 1 (FBN1) як причина синдрому Марфана;</li> <li>- гаплотип навколо FBN1, успадкованого походження, асоційованого з синдромом Марфана в сім'ї (встановленого аналізом зчиплення між генетичними локусами</li> </ul>	

**Диференційна діагностика.** Оскільки для СМ найхарактернішим є ураження скелетно-м'язевої, серцево-судинної систем та органа зору, диференційну діагностику потрібно проводити із синдромами, для яких характерно ураження цих органів і систем :

- **скелетні прояви** – Лойса-Дітца синдром, вроджена арахнодактилія з контрактурами (Білса синдром), Стіклера синдром, Клайнфельтера синдром,

гомоцистинурія, марфаноподібна розумова відсталість;

- **очні прояви** – Стіклера синдром, гомоцистинурія (ектопія кришталика), Елерса-Данло синдром, Вайля-Марчезаніектопія кришталика, автосомно-домінантнаектопія кришталика, автосомно-рецесивнаектопія кришталика з/без ектопії райдужки;

- **серцево-судинні прояви** – Лойса-Дітца синдром, синдром Марфана типу 2, пролапсмітрального клапана, MASS фенотип (сімейний пролапс мітрального клапана), Ердгеймакістозний медіальний некроз з розшаруванням висхідної аорти, сімейна аневризма аорти, двостулковий аортальний клапан з розшаруванням висхідної аорти.

**Лікування.** У лікування СМ використовують медикаментозне і хірургічне лікування, які однаково покращують тривалість життя хворих до 60-70 років. Медикаментозна терапія повинна бути продовжена і після операції. Серед медикаментів застосовують β-блокатори, які знижують швидкість розширення аорти і можуть покращити виживання пацієнтів. Метою лікування має бути суворий контроль за артеріальним тиском (систоличний тиск до 120 мм рт. ст. і 110 мм рт. ст. для пацієнтів з розшаруванням аорти). Більшість центрів світу використовують саме β-блокатори (бісопролол). Блокатори рецепторів ангіотензину II є потенційно корисними, оскільки вони призводить до TGF-β антагонізму. Клінічні випробування, які проводяться зараз, показують добру ефективність лозартану для профілактики аневризми аорти у хворих на СМ (ESC Guidelines, 2010).

**Синдром Казабах-Мерріта (СКМ)** – гігантська гемангіома в комбінації з тромбоцитопенією і періодичними геморагічними кризами. Пухлина багрово-червоногокольору, мало болюча. Періодичновиникаютьгеморагічні кризи з кровотечами в гемангіому, що викликаєїзбільшення напруження. Розвивається анемія, тромбопенія, інодізростаєчас кровотечі, гальмуєтьсязгортання крові.

Патогенез не з'ясований.

Хвороба проявляється загальною мікроциркуляторною кровоточивістю у дітей з однією, рідше – декількома великими ангіомами на шкірі, а інодіу внутрішніх органах. Кровоточивість (крововиливи в шкіру, кровотечі з слизових оболонок, мелена, іноді крововиливи в головний мозок) пов'язана в основному з вираженою тромбоцитопенією (зниженням кількості тромбоцитів). Але бувають і серйозні коагуляційні порушення (порушення згортання крові) –гіпофібриногенемія (зниження кількості фібриногену в плазмі крові), підвищений вміст продуктів деградації фібриногену в плазмі, вторинна активація фібринолізу. Тромбоцитопенія пов'язана зі скороченням тривалості життя тромбоцитів в крові завдяки їх затримці, агрегації і розмоканню в ангіомі, а можливо, і імунного пошкодження. У віддалених гемангіомах можна знайти тромбоцитарні і коагуляційні тромби, що наближує синдром Казабаха - Меррітадо інтенсивного локальногоДВС-синдрому. Разом з тим тромбування судин в ангіомі не веде доїх повної оклюзії. Це пов'язано з надзвичайно інтенсивним локальним фібринолізом, завдяки чому тромбоутворення супроводжується і врівноважується постійним розпадом тромбів. Ангіоми схильні до

більш-менш інтенсивного росту, нерідко викликають деструкцію навколишніх тканин (особливо в кістках), служать джерелом сильного болю.

**Діагностика** не має особливих складнощів при наявних ангіомах, але дуже важка при локалізації пухлини у внутрішніх органах (частіше в печінці) або кістках. В подібних випадках звичайно ставиться помилковий діагноз ідіопатичної тромбоцитопенії. Комбінація місцевого деструктивного процесу з вираженою тромбоцитопенією, порушеннями згортання крові і системною кровоточивістю підказує правильний діагноз. Нерідко виникають множинні ангіоми на шкірі, у внутрішніх органах і кістках.

Синдром Казабах-Мерріта може призвести до погрожуючих життю кровотеч, і ще не встановлений оптимальний метод його лікування. СКМ – рідкісне захворювання зі значущою смертністю. Терапевтичний підхід повинен включати формування мультидисциплінарної команди лікарів зі стандартним підходом до лікування.

**Лікування.** Гемангіоми слід видаляти, якщо це можливо. При неможливості виконання такої операції множинному ангіоматозі використовують рентген або у-терапію. Іноді кровоточивість зменшується після видалення селезінки і лікування глюкокортикоїдами, які використовують при помилковій діагностиці хвороби Верльгофа. Променеве лікування набагато зменшує пухлину і покращує гемостаз, але не при всіх видах ангіом буває ефективним. Променеву терапію часто комбінують з призначенням глюкокортикоїдів в середніх дозах.

**Системний цереброретіновісцеральний ангіоматоз (хвороба Гиппель-Ліндау)** - аутосомно-домінантне захворювання, яке характеризується аномалією розвитку кровоносних капілярів і проявляється ангіоретикуломатозом мозочка (рідше інших відділів головного або спинного мозку), аномаліями і пухлинами внутрішніх органів в сполученні з ангіоматозом сітківки.

**Симптоматика.** Проявом захворювання (зазвичай у віці 18-50 років) являються поразки мозочка або сітківки. При поразці мозочка спостерігаються головний біль, запаморочення, ністагм, атаксія мозочка, які носять прогресуючий характер і при відсутності лікування призводять до летального результату. У випадках переважної поразки сітківки на очному дні виявляються спочатку розширені судини, що ведуть до червоної маси на периферії сітківки, а надалі (без лікування) - крововиливи, відшарування сітківки, глаукома і інші поразки очі, що іноді вимагають його енуклеації. Ураження внутрішніх органів характеризується аномаліями розвитку (полікістоз бруньок і інших органів) і утворенням пухлин у підшлунковій залозі, бруньках і інших органах. Методи нейровізуалізація дозволяє виявити пухлину мозочка, КТ - пухлина внутрішніх органів при її безсимптомній течії.

**Лікування.** Гемангіоми мозочка і інші пухлини підлягають видаленню, ангіоретикуломи сітківки - лазерокоагуляції. При своєчасному лікуванні прогноз хороший.

**Ідіопатичний гемосидероз легень (синдром Целена - Геллерстедта)** - рідкісне захворювання, що характеризується періодичними крововиливами в легені, гіпохромною анемією та рецидивним перебігом, належить до спадкових хвороб з автосомно-рецесивним генотипом. Зустрічається рідко, переважно у дітей раннього чи дошкільного віку.

Провідною гістологічною особливістю є виявлення у просвітах альвеол, інтралобулярній, периваскулярній і перибронхіальній сполучній тканині великої кількості гемосидерофагів.

**Клініка.** Хвороба починається звичайно як ГРВІ із гарячкою, болем у животі, жовтяницею. Типовою ознакою хвороби є кровохаркання або кровотеча з легень, кашель, зростаюча блідість, гепато- і спленомегалія. У тих випадках, коли кров у мокротинні з'являється не зразу, у дітей діагностують звичайну пневмонію.

Іноді при тривалому рецидивному перебігу хвороби у дітей спостерігається симптом «барабаних паличок». У крові - мікроцитарна, гіпохромна анемія. У мокротинні, аспіратах із трахеї та шлунка виявляють макрофаги, навантажені гемосидерином (сидерофаги).

На рентгенограмі є дифузні плями або сіткоподібні затемнення. Іноді при тривалому рецидивному перебігу хвороби у дітей підсилення легеневого малюнка у вигляді «метелика».

**Диференційний діагноз** слід проводити з синдромами Хайнера, Гудпасчера, вадами серця, міокардитами.

**Лікування.** Хворим призначають кортикостероїди (2-3 мг/кг на добу), іноді за відсутності ефекту - в комбінації з імунодепресантами (азотіопрін). Для виведення заліза з легень застосовують десферан внутрішньовенно крапельно не більше 15 мг/(кггод), при максимальній добовій дозі 50-60 мг/кг. Таке лікування комбінується з антиінфекційною (антибіотики) терапією і лікуванням анемії.

### **Зміни в ротовій порожнині при системних васкулітах**

Системні васкуліти характеризуються крововиливом у шкіру і слизову оболонку на тлі підвищеної проникливості судинної стінки при відсутності порушень з боку самої крові. Висип на шкірі і слизових оболонках спочатку має обмежений еритематозний, папульозний або уртикарний характер, в наступному вони стають геморагічними. У зв'язку з тим, що не всі елементи розвиваються одночасно, на шкірі з'являються зміни, що нагадують багатоформну ексудативну еритему: шкірні інфільтрати, уртикарний висип. Для блискавичної пурпури характерним є розвиток її у зв'язку з перенесеними інфекційними захворюваннями. Шкірний висип набуває зливного характеру, та створює геморагії, які здіймаються над рівнем шкіри, в центрі яких виникають некротичні зміни з наступним розвитком виразок. На слизовій оболонці ротової порожнини, поряд із петехіальними і геморагічними змінами, можуть спостерігатися вогнища деструкції від поверхневих ерозій до виразок, заповнених некротичною осугою. Відмічається їх дуже тривала епітелізація. Зміни в порожнині рота можуть бути розвинуті більш різко, чим шкірні прояви, і не завжди відповідають стадіям їх розвитку.

## V. Матеріали для самопідготовки

### A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:

1. Визначення системних васкулітів.
2. Етіологія, патогенез та класифікація геморагічного васкуліту та вазопатій.
3. Основні клінічні прояви геморагічного васкуліту та вазопатій.
4. Додаткові методи дослідження при геморагічному васкуліті.
5. Диференційний діагноз вазопатій.
6. Основні клінічні симптоми окремих форм ГВ.
7. Принципи лікування геморагічного васкуліту та вазопатій.

### Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівняумінь

#### Завдання 1

Клінічні ознаки, що дають змогу запідозрити наявність васкуліту?

- A. Геморагічний висип
- B. Артеріальна гіпертензія
- C. Болючість судин, вузлики
- D. Все наведене.**

#### Завдання 2

При геморагічному васкуліті вражаються?

- A. Судини малого та середнього калібру
- B. Великі артерії (особливо скронева)
- C. Великі артерії (дуга аорти)
- D. Малісудини (капіляри, венули)**

### В. Вирішіть декілька завдань-моделей, використовуючи діагностичні і лікувальні алгоритми

**Завдання 1.** Хвора Н., 22 років, після пологів, стала відчувати біль у великих і малих суглобах, «летючого» характеру, періодично з припуханням але без почервоніння, з'явилась субфебрильна температура тіла у вечірній час, задишка при ходьбі та тупі болі в області серця, попереку, сеча стала червоною, з'явилась параорбітальна припухлість, а згодом почервоніння і злущування шкіри лица у формі «метелика». Стан хворої прогресивно погіршувався і вона була шпитальована в терапевтичне відділення. При огляді лікарем виявлена генералізована лімфоденопатія, жорстке дихання, тахікардія, тони серця слабкі, припухлість суглобів китиць. При обстеженні виявлено зміни в сечі: білок – 0,98 г/л; ер. –50-100; л. – 1-3, гіалінові циліндри – 4-5; в ан. крові: Нв- 90г/л, ер.-2,5, Л- 3,2 , ШОЕ-46 мм/год.

1. Виділіть провідні синдроми:



**A. Синдром лімфоаденопаті**

B. Сечовий синдром

C. Нефротичний

D. Гематурічний

E. Симпато-адреналовий

2. Ваш попередній діагноз:

A. Гострий гломерулонефрит

B. Хронічний гломерулонефрит

C. Гострий пієлонефрит

D. Ревматоїдний артрит

**E. Системний червоний вовчак.**

3. Для уточнення діагнозу найбільш доцільне обстеження:

A. Визначення швидкості клубочкової фільтрації

B. Добова протеїнурія

C. Загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком

**D. Аналіз крові на LE- клітини**

E. Визначення антитіл до ДНК, ЦК.

**VI. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Диференційна діагностика вазопатій".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## ТЕМА 21. АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК, КРОПИВ'ЯНКА, АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК.

### I. Актуальність теми

**Алергологія** — наука про захворювання, що мають у своїй основі підвищену або гіперчутливу реакцію. Нині алергологія серед багатьох медичних наук і спеціальностей займає помітне місце. Це пов'язано із значною поширеністю алергічних захворювань, їх важкими соціальними й економічними наслідками. Багато хто з учених-алергологів вважає: із зменшенням частоти інфекційних захворювань (це характерно для розвинених країн) імунна система з її механізмами гіперчутливості все частіше починає неадекватно реагувати не лише на агенти рослинного і тваринного світу (пилок, шерсть і епідерміс, харчові продукти), а й на речовини виробничої, побутової хімії, ліки. Все це сприяє повсюдному поширенню алергічних захворювань, їхньому важкому перебігу. Алергічний риніт (нежить), що поділяється на сезонний (поліноз) і цілорічний, є найпоширенішим алергічним захворюванням і зустрічається відповідно в 5—18% і 3—12% населення різних країн. Різноманітні прояви алергічного дерматиту (кропив'янка і набряк Квінке, контактний і атопічний дерматити) реєструються більш ніж у 10% населення. А ще харчова алергія, що є бичем як для дітей, так і дорослих, алергія на ліки, від якої потерпають сьогодні мільйони. Все це — алергічні захворювання, що є поки нерозв'язною проблемою для людства, тому що зустрічаються тим частіше, чим вищий економічний рівень країни.

Згідно з класифікацією алергічних реакцій за клінічними формами, виділяють:

#### Генералізовані:

- анафілактичний шок;
- сироваткова хвороба і сироваткоподібний синдром (шкірно-вісцеральна форма лікарської алергії);
- лихоманка;
- генералізований васкуліт у поєднанні з іншими ураженнями.

#### Локалізовані (органні та системні):

- ураження шкіри;
- токсикодермії з ураженням внутрішніх органів (синдром Лайелла, Стівенса - Джонсона);
- гематологічні ураження;
- васкуліт;
- вісцеральні (внутрішніх органів) ураження;
- ураження слизової оболонки і дихальної системи;
- ураження нервової системи

Дослідження та лікування хворих з алергічними захворюваннями вимагають великих економічних витрат, а генералізовані алергічні реакції, такі як анафілактичний шок, можуть призвести до смерті. Тому знання етіології, основних патогенетичних механізмів, клініки деяких алергічних станів являються дуже актуальними.

Так як стоматологи працюють з ротовою порожниною, її слизовими, що активно всмоктують, знання анафілактичного шоку, ангіоневротичного набряку, кропив'янки

мають велику актуальність.

**II. Мета навчання:** дати поняття про алергози, патогенез та типи алергічних реакцій, знати алергічні реакції негайного типу: анафілактичний шок; гострі токсико-алергічні реакції (ГТАР): кропив'янка, набряк Квінке, сироваткова хвороба; знати етіологію та механізм розвитку цих станів, клінічні прояви, перебіг, принципи лікування, невідкладну допомогу при тяжких і анафілактичних формах.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- Надати визначення анафілаксії, анафілактичного шоку, кропив'янки, ангіоневротичного набряку, сироваткової хвороби;
- Визначити етіологічні та патогенетичні фактори ;
- Користуватись класифікаціями алергозів за важкістю, перебігом та в залежності від типу алергічної реакції;
- Аналізувати клінічні прояви різних видів анафілактичного шоку, кропив'янки, ангіоневротичного набряку та сироваткової хвороби;
- Проводити диференціальну діагностику різних їх видів;
- Вміти оцінити патогномонічні симптоми в ротовій порожнині при цих алергозах;
- Надати невідкладну допомогу при анафілактичному шоці, ангіоневротичному набряку Квінке, кропив'янці, сироватковій хворобі ;
- Визначити прогноз для хворих з цими алергозами;
- Визначитися у ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці цих алергозів та її ускладненнях;

#### **Знати:**

- Питання етіології, патогенезу та клінічної діагностики анафілактичного шоку, ангіоневротичного набряку, кропив'янки та сироваткової хвороби;
- Особливості клінічних проявів різних типів анафілактичного шоку та ангіоневротичного набряку Квінке;
- Який план обстеження необхідно для цього скласти;
- Принципи лікування цих алергозів в залежності від їх походження;
- Прогноз та методи профілактики;
- Роль лікаря-стоматолога в профілактиці цих алергозів;
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

### **IV. Зміст теми**

**Анафілаксія** - один з проявів алергії. Стан анафілаксії викликається підвищеною чутливістю організму людини та деяких тварин до повторного надходження чужорідних речовин (здебільшого білкової природи), що діють як антигени.

Анафілаксія може виникати як загальна гостра реакція організму. Така реакція зветься анафілактичним шоком, його ознаки — різке падіння артеріального тиску, порушення дихання, корчі. В деяких випадках анафілактичний шок призводить до смерті.

У людини таке загрозливе явище трапляється рідко (іноді при переливанні крові, при введенні лікувальних сировоток та вакцин). При надходженні в окремі тканини речовин, що можуть спричинити анафілаксію, прояви її мають характер місцевих (виникають запальні ураження слизових оболонок, шкіри, суглобів, окремих органів).

Зменшення підвищеної чутливості організму анафілактичного походження досягається переважно за допомогою методу **специфічної десенсибілізації**, що дозволяє запобігати анафілактичним явищам.

Анафілаксія може переходити в протилежний стан, що зветься антианафілаксією і є подібним до імунітету. Анафілаксія та імунітет являють собою різні фази одного явища — зміни реактивності організму, тобто алергії.

**Анафілактичний шок (АШ)** – це алергічна реакція негайного типу, що супроводжується небезпечними для життя клінічними проявами (різким зниженням артеріального тиску, порушенням діяльності центральної і периферичної нервової систем, ендокринними розладами, дихальною недостатністю тощо). Головними причинами анафілактичного шоку є медикаментозна та інсектна алергія. Згідно з літературними даними, анафілактичний шок реєструють у 10% хворих з цими формами алергії, а у 10% з них він закінчується фатально.

### **Етіологія**

**Анафілактичний шок** - найзагрозливіше захворювання, зумовлене розвитком гіперчутливості негайного типу. Найчастіше зустрічається АШ, викликаний різноманітними лікарськими препаратами, особливо при їхньому парентеральному введенні, застосуванні вакцин та сировоток, пілкових антигенів, деяких харчових продуктів, при укусах бджіл, ос, джмелів, шершнів.

### **Патогенез**

Існуюче уявлення про патогенез АШ включає:

- наявність сенсибілізації та утворення антитіл до даного антигену;
- участь системи комплемента з утворенням під впливом протеолітичних ферментів (схожих на отруту кобри) з компонентів  $C_3$  та  $C_5$  «анафілатоксинів» - глікопротеїдів;
- вивільнення гістаміну;
- включення кінінової системи з масивним утворенням брадикініну та калідину;
- агрегацію формених елементів крові, тромбоутворення у найдрібніших судинах, паравазальний набряк, порушення мозкового кровообігу.

### **Діагностика**

Основними клінічними проявами анафілактичного шоку є:

- порушення гемодинаміки;
- порушення дихання (задишка, бронхоспазм, ядуха);

- порушення діяльності шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, пронос);

- шкірний висип (кропив'янка, інші екзантеми, набряк Квінке).

Клінічна картина шоку часто може виявитись схожою із деякими патологічними станами НС (наприклад, запаморочення), анафілактоїдними реакціями, обумовленими виділенням медіаторів алергії без попередньої імунологічної реакції, внаслідок переїдання, надмірного вживання продуктів з високим вмістом гістаміну. Дуже рідко імітувати шок можуть різні за етіологією і патогенезом коми, різке охолодження при холодовій кропив'янці, аспірація, інфаркт, емболії, спонтанний пневмоторакс, ортостатичний колапс, гіпервентиляційний синдром.

**Медикаментозний анафілактичний шок (МАШ)** – найбільш важкий генералізований прояв МА, обумовлений перебігом імунологічної реакції I-го типу і виділенням великої кількості цитокінів, що супроводжується вираженими порушеннями діяльності різних органів і систем (серцево-судинної, нервової, дихальної тощо). Найбільш часто МАШ розвивається на введення рентгенконтрастних діагностичних препаратів, пеніцилінів, похідних піразолону, вітамінів групи В. При парентеральному введенні препаратів МАШ розвивається негайно, при пероральному – через 30-60 хвилин.

При **типовій формі МАШ** хворі інколи не встигають повідомити про погіршення самопочуття, можуть вказувати на відчуття жару, зрідка – на нудоту, блювання. При об'єктивному огляді відмічається гіперемія чи блідість шкіри, висип, набряк губ, повік. У хворих нерідко розвиваються судоми кінцівок, згодом – неконтрольовані сечовиділення і дефекація. Пульс, як правило, слабкий, частий, тони серця глухі. Дихання у більшості випадків поверхневе, часте, з дистанційними хрипами. При аускультатії можуть вислуховуватися свистячі хрипи, які інколи зникають на фоні задишки, що посилюється.

При **гемодинамічному варіанті МАШ** на перший план виходять симптоми порушення діяльності серцево-судинної системи, спостерігається спазм (блідість) чи розширення (гіперемія) периферичних судин. Артеріальний тиск знижений.

**Асфіктичний варіант МАШ** проявляється гострою дихальною недостатністю, яка обумовлена бронхоспазмом, набряком слизової оболонки бронхів.

**Церебральний варіант МАШ** характеризується переважанням порушень у діяльності ЦНС: психомоторним збудженням, порушеннями свідомості, судомами, епілептиформними нападами, рідше – симптомами набряку мозкової тканини.

При **абдомінальному варіанті МАШ** основні ознаки – різкий біль у животі, симптоми подразнення очеревини. Можливою є поява загрудинного болю, що симулює інфаркт міокарду.

Схожий перебіг має анафілактичний шок від укусів комах, вживання в їжу деяких харчових продуктів.

### **Лікування**

Лікувальні заходи при анафілактичному шоці будь-якого походження повинні базуватися на основних механізмах його патогенезу і мають включати:

**1.** Припинення надходження алергену (АГ) до організму хворого.

У випадку надходження АГ парентерально (лікарський препарат, яд комахи при ужаленні) слід накласти джгут вище місця введення АГ на 25 хв. (кожні 10 хв. слід послабляти джгут на 1-2 хв.), прикласти до цього місця лід на 15 хв.; обколоти місце ужалення (укусу) 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну з 4,5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію.

При пероральному надходженні АГ доцільно спробувати його видалити чи зв'язати (промивання шлунку, введення сорбенту – активованого вугілля, аеросілу, поліфепану), в подальшому призначити послаблюючі, очищуючі клізми.

2. Заходи, спрямовані на відновлення гострих порушень функції кровообігу і дихання. Підшкірно вводиться 0,1% розчин адреналіну в дозі 0,1-0,5 мл (при необхідності повторити введення через 20-40 хв. під контролем рівня артеріального тиску). При нестабільній гемодинаміці з безпосередньою загрозою для життя можливо внутрішньовенне введення адреналіну. При цьому 1 мл 0,1% розчину адреналіну розчиняють у 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводять з початковою швидкістю 1 мкг/хв (1 мл на хв.). При необхідності швидкість введення може бути збільшеною до 2-10 мкг/хв. Внутрішньовенне введення адреналіну проводиться під контролем артеріального тиску.

Окрім цього, доцільно «наводнювати» хворого, включивши до інфузійних «коктейлів» полііонні розчини.

3. Компенсація адренкортикальної недостатності, що виникла. З цією метою проводиться введення глюкокортикостероїдів внутрішньовенно – гідрокортизону (4 мг/кг), преднізолону (1-2 мг/кг) кожні 6 годин.

4. Нейтралізація й інгібіція в крові медіаторів алергічної реакції. З цією метою проводять плазмафарез, ентеросорбцію.

5. Підтримка життєвоважливих функцій організму чи реанімація при вкрай важких станах або клінічній смерті. Конкретну послідовність дій при анафілактичному шоці наведено нижче.

#### **Перша долікарняна допомога**

1. Негайно припинити введення алергену. Хворого покласти (голова має бути розміщена нижче від рівня ніг), повернути голову на бік, висунути нижню щелепу, видалити зйомні зубні протези.

2. Обколоти місце ін'єкції 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну з 4,5 мл 0,9% розчину хлориду натрію.

3. До місця ін'єкції прикласти лід або грілку з холодною водою на 10-15 хвилин.

4. У кінцівку ввести 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну (дітям 0,15-0,3 мл).

5. Негайно викликати лікаря.

#### **Перша лікарська допомога**

Якщо виконані пункти 1-5 і немає позитивного ефекту, необхідно:

1. Ввести 0,3-0,5 мл (дітям 0,15-0,3 мл) 0,1% розчину адреналіну підшкірно з інтервалами 5-10 хвилин. Кратність введення та доза адреналіну визначаються тяжкістю реакції та показників артеріального тиску. При тяжкому анафілактичному

щоці розчин адреналіну необхідно ввести внутрішньовенно 20 мл фізіологічного розчину. Загальна доза адреналіну не повинна перевищувати 2 мл (дітям – 1 мл) 0,1% розчину. Слід пам'ятати, що повторне введення малих доз адреналіну більш ефективно, ніж однократне введення великої дози.

2. Якщо артеріальний тиск не стабілізується, необхідно негайно починати внутрішньо крапельне введення норадреналіну (або мезатону) 0,2-1,0-2,0 мл на 500,0 мл 5% розчину глюкози, а також «наводнювати» хворого полііонними розчинами.

3. Внутрішньом'язово або внутрішньовенно струминно ввести глюкокортикостероїдні препарати: преднізолон 60-120 мг (дітям 40-100 мг), дексаметазон 8-16 мг (дітям 4-8 мг) або гідрокортизон сукцинат чи гемісукцинат 125-250 мг (дітям 25-125 мг).

4. Внутрішньом'язово ввести 2,0 мл (дітям 0,5-1,5 мл) розчину тавегілу 0,1% або супрастину 2,5% під контролем артеріального тиску.

5. При бронхоспазмі внутрішньовенно вводиться 10,0 мл (дітям 2-8 мл) 2,4% розчину еуфіліну на 0,9% розчині хлористого натрію або дексаметазон (20-40 мг).

6. Серцеві глікозиди, дихальні аналептики (строфантин, коргліккон, кордіамін) вводять за показаннями.

7. При необхідності слід звільнити дихальні шляхи від слизу, блювотних мас та провести оксигенотерапію.

8. Усі хворі з анафілактичним шоком мають бути госпіталізовані, а невідкладна допомога їм має надаватись першочергово. Транспортування хворих проводиться після виведення їх із загрозливого стану каретою швидкої допомоги або реанімаційною бригадою, оскільки в ході евакуації можливе повторне падіння артеріального тиску та розвиток колапсу.

Дози препаратів і тактика лікаря визначаються клінічною картиною, однак, у всіх випадках необхідно, в першу чергу, введення адреналіну, глюкокортикоїдів, антигістамінних препаратів.

Введення антигістамінних препаратів фенотіазинового ряду (піпольфен, дипразін та ін.) і препаратів кальцію не рекомендується.

Після виведення хворого з важкого стану він має бути направлений до стаціонару, в якому є можливість надання реанімаційних заходів і спостереження за ним не менше 3 днів, оскільки стан хворого може знову погіршитися.

**Кропив'янка** – захворювання з характерними шкірними елементами (пухирями) і сильним свербіжем. Кропив'янку поділяють на два види: **гостру** (менше 6 тижнів, яка закінчується виздоровленням і не потребує додаткових обстежень) і **хронічну** (більш ніж 6 тижнів).

При довгому перебігу цього виду шкірного захворювання може розвинути **ангіоневротичний набряк** або як ще його називають **набряк Квінке** (це є досить щільний набряк глибоких пластів шкіри без вираженого свербіжу).

Переважно кропив'янка у дітей з'являється на фоні харчової алергії і має гострий характер, але потрібно знати, що її симптоми можуть виникнути через алергію на певні лікарські препарати, побутового пилу, алергію на комах із жалом, цвітіння рослин і дерев, хімічні засоби, косметичні засоби, а також наявність глистів.

У дорослих все по-іншому, адже кропив'янка появляється, зазвичай, хронічна і має характер неалергічної, тобто не залежить від певних алергенів.

Причинами наявності такого типу кропив'янки можуть бути **проблеми із шлунково-кишковим трактом, ендокриної системи.**

**Важливо зазначити**, що зустрічаються і інші види кропив'янки, а саме: контактна, механічна, чи охолодження, та ін..

**При розвиненні набряку Квінке**, це супроводжується із набряканням повік, язика, губ і деколи горла. Під час такого набряку розвивається **захриплість, важкістю дихання.**

**Симптомами кропив'янки є:**

- висип, який нагадує сліди жалення копивою чи укусів комарів із наступним утворенням міхурів,
- свербіж,
- відчуття печіння,
- погіршення стану шкіри і злиття в єдину пляму при чуханні,
- можливий головний біль,
- загальне нездужання,
- підвищення температури тіла,
- пронос,
- біль у привушених залозах,
- сльозоточивість, та ін.

**Діагностика**

- 1) огляд лікаря;
- 2) при необхідності будуть проведені лабораторні дослідження (наприклад: ЗАК, ІДК, БАК, біопсія шкіри, шкірний тест з atopічними алергенами та за необхідності інші додаткові.);
- 3) інструментальні обстеження, які проводяться для виявлення алергена та підтвердження симптомів, наприклад: УЗД органів черевної порожнини, дуоденальне зондування з подальшим посівом порцій жовчі В і С, та за необхідності інші.

**Консультацію обов'язково пройти у алерголога, а також за необхідності у**

- гінеколога,
- клінічного імунолога,
- дерматолога,
- отоларинголога,
- гастроентеролога,
- ендокринолога,
- ревматолога,
- стоматолога.

**Лікування**

- Виключити контакт із специфічним алергеном (за необхідності - палатний)
- Дотримання гіпоалергенної дієти, виключення причинно-значущих алергенів
- Медикаментозне лікування при назначенні лікарем в залежності від перебігу



алергії.

- Гостру та хронічну кропив'янку в загальному потрібно лікувати антигістамінними препаратами.
- Фізіопроцедури (за необхідності і в залежності від фази - інгаляції, електрофрез та ін.

**Ангіоневротичний набряк (Квінке)** - один з нейростоматологічних синдромів. До опису Квінке (1882) захворювання розцінювалося як різновид кропив'янки. Зустрічається однаково часто у чоловіків і у жінок.

#### **Етіологія і патогенез ангіоневротичного набряку**

У розвитку захворювання має значення функціональний стан гіпоталамічної області. Недостатність її може бути конституціональною або в результаті впливу екзо- і ендогенних факторів, які призводять до алергічних реакцій. У результаті підвищується проникність дрібних судин, особливо капілярів. Провокуючими факторами можуть бути інфекції (екзо-і ендогенні), інтоксикації, харчові алергени, лікарські засоби (антибіотики), деякі зубопротезні матеріали.

#### **Клінічна картина ангіоневротичного набряку**

Першим, іноді єдиним симптомом захворювання є обмежений набряк шкіри і підшкірного жирового шару в області губи, віка і тилу кисті. Рідше спостерігається набряк очниці, слизових оболонок дихальних шляхів, порожнини рота, шлунково-кишкового тракту. Зустрічаються набряки, захоплюючи все обличчя або кінцівку. Набряк розвивається швидко і без передвісників. Спочатку виникає обмежена припухлість, як після укусу комара. Протягом декількох годин набряк наростає, потім якийсь час тримається на одному рівні, після чого безслідно зникає.

У **нейростоматологічній практиці** велике значення має набряк слизових оболонок порожнини рота, язичка, гортані і надгортанника. Симптоми захворювання розвиваються швидко. Першими проявами набряку служать утруднення дихання і осиплість голосу. Дихання частішає, і з'являються ознаки асфіксії. Зазвичай настає одужання, проте при прогресуванні хвороби з розвитком тахікардії і підвищення артеріального тиску потрібна невідкладна медична допомога. При наростанні набряку виникають потемніння в очах, шум у вухах, посилене потовиділення, розширення периферичних судин, втрата свідомості.

#### **Діагноз і диференціальний діагноз**

Діагноз у типових випадках неважкий і встановлюється на підставі клінічних проявів.

Диференціювати набряк Квінке потрібно від інших форм алергічних набряків, які, як правило, не є обмеженими.

#### **Лікування ангіоневротичного набряку**

Набряк шкіри є нешкідливим симптомом і може зникнути без лікування. Набряк слизових оболонок, особливо порожнини рота, гортані і надгортанника, - грізний

симптом, що вимагає вживання невідкладних заходів. При перших ознаках набряку слизових оболонок призначають антигістамінні препарати (димедрол, дипразин, супрастин). Одночасно вводять внутрішньовенно розчин кальцію хлориду або ефедрину гідрохлориду (повільно!), а також підшкірно 0,25-0,5 мл 0,1% розчину атропіну. У разі наростання явищ асфіксії показані ін'єкції глюкокортикоїдів (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон та ін) і адреноміметиків (адреналін, ефедрин). При відсутності ефекту і наростання дихальних розладів необхідна термінова трахеостомія. Показані сечогінні і дегідратизуючі засоби: фуросемід, гліцерин-фруктова суміш з розрахунку 1 г гліцерину на 1 кг маси тіла хворого (50 г гліцерину на 150 г фруктового соку).

**Лікувальні процедури та діагностичні обстеження призначаються тільки лікарем відповідно до основного захворювання та стану здоров'я хворого.**

Реальнішим є лікування алергенами, тобто специфічна імунотерапія (CIT). Ось цитати з офіційного документа Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо CIT (WHO POSITION PAPER «Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic diseases», Geneva, January 27-29, 1997):

Імунотерапія алергенами — технологія введення алерговакцини, кількість якої постійно збільшується, що дозволяє досягти клінічної ситуації, при якій експозиція причинного алергену вже не спричинює патологічних ознак.

Застосування імунотерапії алергенами показало її справжню ефективність у хворих з алергічним ринітом (кон'юнктивітом, алергічною астмою) і алергічними реакціями від укусу комах.

Носова, під'язична або пероральна імунотерапія, використовуючи високі дози алергенів, що вводяться, також може бути ефективною.

Імунотерапія - єдиний метод, що може впливати на природний перебіг алергічних хвороб.

### **Зміни ротової порожнини при анафілактичному шоці, ангіоневротичному набряці**

При ангіоневротичному набряці найбільш часто вражаються верхня і нижня губа, язик. Може відзначатися свербіж, печіння, порушення смакових відчуттів. Напруженість тканин приводить до поширення набряку на м'яке піднебіння та слизову оболонку гортані, що призводить до порушення функції язика, утруднення прийому їжі, асфіксії. Відмічається набряк червоної кайми губ, слизової оболонки ротової порожнини. АШ супроводжується гострим сірозним набряком слизової оболонки порожнини рота, а також бульбашково-бульбашними висипаннями. Ексудативні патологічні елементи - внутрішньоепітеліальні, швидко розкриваються, утворюючи ерозії з фібринозним нальотом. По периферії ерозій визначається запалення слизової оболонки. Патологічні зміни слизової оболонки виявляються через кілька годин після купірування основної реакції, так як до цього часу з'являються больові відчуття в порожнині рота.

## **VII. Матеріали для самопідготовки**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

1. Сформулюйте визначення поняття анафілаксії та різних її видів, як: анафілактичного шоку, кропив'янки, ангіоневротичного набряку Квінке.
2. Визначте етіологію та патогенез цих алергозів.
3. Назвіть типові клінічні прояви характерні для анафілактичного шоку: церебрального варіанту, геодинамічного, абдомінального, асфіктичного та типового варіантів.
4. Назвіть типові клінічні прояви при кропив'янці, ангіоневротичному набряку Квінке.
5. Знати надання невідкладної допомоги на долікарняному рівні та лікарську допомогу.
6. Знати медикаментозну та специфічну імунотерапію цих алергозів.
7. Значення санації ротової порожнини для первинної та вторинної профілактики алергозів.
8. Знати основи профілактики алергозів в стоматологічній практиці.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня знань.**

#### **Завдання 1**

На автобусній зупинці молода жінка їла пиріжок з фруктами, а кругом літали оси. Раптово вона стала задихатися, лице посиніло, губи розпухли, втратила свідомість і впала. Які дії вважаються правильними?

- A. Викликати швидку допомогу
- B. Зробити трахеостому підручними матеріалами ( із косметичного набору)**
- C. Зробити штучне дихання
- D. Зробити штучне дихання та непрямий масаж серця
- E. Дати понюхати нашатирний спирт.

#### **Завдання 2**

Який з перерахованих симптомів не буде спостерігатися у хворого з анафілактичним шоком гемодинамічного варіанту?

- A. Високий кров'яний тиск**
- B. Низький кров'яний тиск
- C. Задишка
- D. Виражена блідість шкіри
- E. набряк губ.

#### **Завдання 3**

Які порушення не характерні для абдомінального варіанту анафілактичного шоку?

- A. Різкий біль у животі
- B. Нудота
- C. блювання

#### **D. Виразково-некротичні процеси у роті**

Е. Низький тиск крові.

#### **Завдання 4**

На прийом до лікаря звернувся хворий зі скаргами на: зуд всієї шкіри, при почісуванні з'являються білі пухирі, набряк губ, параорбітальні припухлість, загальна слабкість. Ці симптоми з'явилися після вживання клубніки. Раніше він клубніку вживав, але переносимість її була доброю. На протязі останнього року він хворів на гострий вірусний гепатит А та був діагностований хронічний холецистит з гіпомоторною дискінезією жовчних шляхів. Лікар діагностував кропив'янку. Які призначення лікаря є найбільш правильними?

А. Сліпе зондування з сульфатом магнія (25г)

**В. Сліпе зондування з сорбітом та призначення антигістамінних препаратів**

С. Гепатопротектори – карсил, гепабене

Д. УЗД печінки і селезінки

Е. Дослідження загального аналізу крові.

#### **Завдання 5**

У стоматолога на прийомі, після введення лідокаїну в слизову ясни хворому раптово у нього з'явилась ядуха, сухий кашель, хрипи в грудній клітині, блідість шкіри обличчя та пітливість. Із анамнезу було виявлено, що раніше така реакція була на новокаїн. Артеріальний тиск був-140/80 мм рт.ст., пульс- 88 уд./хв.. Ваш діагноз?

А. Анафілактичний шок , асфіктичний варіант

В. Кропив'янка

**С. Ангіоневротичний набряк Квінке**

Д. Сироваткова хвороба

Е. Бронхіальна астма.

#### **Завдання 6**

Хворий , 24 роки, скаржить на слабкість, підвищення температури тіла до 37,5 градусів та набряк лівої руки з відчуттями парастезії та зуду в ній, що з'явилися після введення пеніциліну внутрішньом'язово. Об'єктивно: ліва рука на всьому протязі набрякша та збільшена в об'ємі в 2 рази порівняно з правою. АТ-110/60 мм рт. ст., ЧСС-88/хв. Живіт м'який, безболісний. Найбільш вірогідний попередній діагноз?

А. Кропив'янка

**В. Ангіоневротичний набряк Квінке**

С. Анафілактичний шок

Д. Сироваткова хвороба

Е. Гостре респіраторне захворювання.

#### **Завдання 7**

Хворий, 18 років, при відпочинку на природі травмував праву китицю, рана була брудна, з попаданням землі. В цей же день звернувся до лікаря хірурга, який зробив первинну хірургічну обробку та призначив протистовбнячну сироватку. Після його

введення хворий раптово став блідим, з'явилося запаморочення, блювота та судоми. АТ - 90/55 мм рт.ст., чсс-120/хв. Медсестра побігла за лікарем, якого в кабінеті в цей час не було. Вона повернулася назад до хворого, який був уже непритомним, та стала дзвонити по телефону завідуючому відділенням. Ваш діагноз? Які дії мед. персоналу були неправильними?

А. Анафілактичний шок, залишили хворого одного

**В. Сироваткова хвороба, не наклали жгут на кінцівку, не ввели п/ш адреналін 0,1% 0,3 мл**

С. Кропив'янка, не дали пігулку дімедролу

Д. Не зробили штучне дихання

Е. Не викликали швидку допомогу.

### Завдання 8

Хворий, 58 років, після зубопротезування став відмічати появу шкіряного зуду, після почухування почали з'являтися білі пухирці, які зливались у велику пляму з набряком, після вживання куриних яєць все це загострювалось та з'являлась ядуха. В аналізі крові була еозинофілія- 12%. АТ - 140/80 мм рт.ст., чсс- 80/хв. Ваш діагноз? Правильна тактика лікаря?

А. Ангіоневротичний набряк Квінке, пігулки дімедролу

**В. Кропив'янка, пігулки діазоліну, зняти зубні протези**

С. Рекомендації не вживати куриних яєць

Д. Призначити преднізолон по 15мг/добу

Е. Звернутись до гастроентеролога.

### Завдання 9

Для лікування анафілактичного шоку, геодинамічного варіанту використовують нижче приведені медикаменти, крім:

А. Норадреналін

**В. Діклофенак**

С. Адреналін

Д. Антигістамінні препарати

Е. Преднізолон

### Завдання 10

У хворого після прийому допегіту з'явилася кропив'янка шкіри: з зудом, пухирями після почухування, почервонінням очей, параорбітальною припухлістю. При обстеженні: еозинофілія в крові-10%, язик обложений білим нальотом, болі при пальпації жовчного міхура, товстої кишки. Які обстеження потрібно провести хворому, крім:

А. Кал на яйця глистів

В. УЗД органів черевної порожнини

С. Колоноскопія

- D. Печінкові проби
- E. Осмотична резистентність еритроцитів.

### **Завдання 11**

У хворого 20 років, який впродовж останніх 2 місяців споживав багато червоної риби, шоколаду, ананасів, стала спостерігатися наростаюча слабкість, зуд шкіри, при почісуванні утворювались пухирі, тенденція до запору. Ваш попередній діагноз? Ваші рекомендації?

**A. Кропив'янка. Таблетки супрастіну, очищувальна клізма, не вживати цих продуктів**

- B. Гіпомоторний коліт. Алергічна реакція на рибу. Поліфепан , карболен.
- C. Чесотка. Консультація дерматолога
- D. Харчова токсикоінфекція. Госпіталізація в інфекційне відділення
- E. набряк Квінке, преднізолон 20мг/добу.

### **Завдання 12**

Специфічна імунотерапія- це:?

A. Лікування антигістамінними препаратами

B. Внутрішньошкірне введення вакцини із специфічних алергенів в період загострення алергічного захворювання

**C. Внутрішньошкірне введення вакцини із специфічних алергенів в період ремісії**

- D. Виведення алергенів методом плазмаферезу
- E. Гемосорбція.

## **VIII. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Синдром Лайєлла".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## **ТЕМА 22. ВТОРИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ. СТОМАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХВОРОБ ІМУННОЇ СИСТЕМИ.**

### **1. Актуальність теми**

У найбільш загальному визначенні імунодефіцит - це функціональна недостатність імунної системи для якого характерне зниження опірності організму по відношенню до різних інфекцій. У більш вузькому значенні під імунодефіцитом розуміють недостатність функції будь-якої ланки імунної системи. Рнання стоматологічних аспектів хвороб імунної системи в наш час, коли багато пацієнтів лікуються цитостатиками, глюкокортикоїдами та приймають радіаційну терапію, являються актуальними.

**11. Мета навчання** – навчити діагностувати вторинні імунодефіцити по клінічних ознаках ротової порожнини, щелепно-лицьової ділянки, знати етіологію, особливості патогенезу, класифікацію, особливості клінічних проявів в залежності від гуморального чи клітинного імунодефіциту, навчити методам діагностики вторинних імунодефіцитів, принципам лікування, визначення прогнозу, методам профілактики, особливостям ролі стоматолога в профілактиці цих захворювань.

### **III. Основні учбові цілі**

#### **Вміти:**

- Надати визначення вторинних імунодефіцитів.
- Визначити етіологічні та патогенетичні фактори.
- Користуватись класифікаціями вторинних імунодефіцитів в залежності від виду: гуморальний чи клітинний імунодефіцит.
- Аналізувати клінічні прояви і зміни в лабораторних аналізах крові, імунограмах, субпопуляцій циркулюючих лімфоцитів, обстеженні ретикуло-ендотеліальної системи.
- Проводити диференціальну діагностику з первинними імунодефіцитами та ВІЛу, СНІДу.
- Вміти оцінити патогномонічні симптоми в ротовій порожнині при різних видах вторинних імунодефіцитів.
- Скласти план сучасного лікування вторинних імунодефіцитів.
- Визначити прогноз для хворих з цими захворюваннями.
- Визначитися у ролі та місці лікаря-стоматолога в профілактиці вторинних імунодефіцитів та її ускладненнях.

#### **Знати:**

- Основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики ВІЛ та СНІДу.
- Питання етіології, патогенезу та клініко-лабораторної діагностики вторинних імунодефіцитів.

- Критерії лабораторної діагностики щодо гуморального та клітинного імунодефіцитів.
- Особливості клінічних проявів в залежності від виду вторинного імунодефіциту.
- Принципи лікування вторинних імунодефіцитів.
- Роль лікаря-стоматолога в лікуванні та профілактиці вторинних імунодефіцитів.
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

#### **IV. Зміст теми**

Вторинні імунодефіцити - це придбане порушення функціонування імунної системи, в основі яких лежить вплив екзогенних факторів. При первинних імунодефіцитах - природжений дефект. Придбанні імунодефіцити зустрічаються набагато частіше за первинні. Зазвичай вторинні імунодефіцити розвиваються на тлі дії на організм несприятливих чинників довкілля або різних інфекцій. Як і у разі первинних імунодефіцитів при вторинних імунодефіцитах можуть порушуватися або окремі компоненти імунної системи, або уся система в цілому. Більшість вторинних імунодефіцитів (окрім імунодефіциту, викликаного інфекцією вірусом ВІЛ) є оборотними і добре піддаються лікуванню.

Причини захворювання вторинним імунодефіцитом (етиологія):

##### **I. Інфекційні**

##### **1. Вірусні інфекції:**

а) гострі - кір, краснуха, грип, вірусний паротит (епідемічний паротит), вітряна віспа, гепатити, герпес та ін.;

б) персистуючі- хронічний гепатит В, підгострий склерозуючий паненцефаліт, СНІД та ін.;

в) природжені - цитомегалія, краснуха (TORCH -комплекс).

2. Бактерійні інфекції: стафілококова, пневмококова, менінгококова, туберкульоз та ін.

3. Протозойна інвазія і гельмінтози (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трихинілез, аскаридоз і т. д.).

##### **II. Аліментарні (порушення харчування) :**

1. білково-енергетична недостатність;

2. дефіцит мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів - ретинолу (А), аскорбінової кислоти (С), альфа-токоферолу (Е), фолієвої кислоти;

3. виснаження, кахексія, втрата білку через кишковик, нирки;

4. природжені порушення метаболізму;

5. надмірне харчування, ожиріння;

6. синдром порушення кишкового всмоктування.

##### **III. Метаболічні:**

1. хронічна ниркова недостатність, уремія, нефротичний синдром;



2. хронічні захворювання печінки
3. цукровий діабет
4. гіперкатаболізм імуноглобулінів.

IV. Стани, які призводять до втрати імунокомпетентних клітин і імуноглобулінів (кровотечі, лімфорей, опіки, нефрит).

V. Злоякісні новоутворення, особливо лімфопроліферативні.

VI. Аутоімунні захворювання.

VII. Екзогенні і ендогенні інтоксикації (отруєння, тиреотоксикоз, декомпенсований цукровий діабет).

VIII. Імунодефіцит після різних впливів:

1. фізичних (іонізуюче випромінювання, НВЧ та ін.);
2. хімічних (імуносупресори, цитостатики, кортикостероїди, наркотики, гербіциди, пестициди та ін.);
3. несприятливі екологічні чинники;
4. імунодепресивні методи лікування: лікарські препарати (імунодепресанти, глюкокортикостероїди, цитостатики, антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати).
5. Професійні шкідливості, у тому числі рентгенологічне опромінення, радіоактивна дія, біологічно активні і хімічно агресивні речовини.
6. Різні види стресу (емоційний, психічні травми, фізичний, спортивні перевантаження та ін.).

IX. Будь-які важкі захворювання, хірургічні втручання, наркоз, опіки.

X. Порушення нейрогормональної регуляції.

XI. Вікові чинники: ранній дитячий вік, старечий вік, вагітність.

### **Патогенез вторинних імунодефіцитів**

Як і первинні, так і вторинні імунодефіцити можуть бути обумовлені порушенням функції однієї з основних систем імунітету: гуморального (В-системи), клітинного (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або декількох (комбіновані дефекти).

Придбаний (вторинний) імунодефіцит - це клініко-імунологічний синдром: а) що розвинувся на фоні раніше нормально функціонуючої імунної системи; б) що характеризується стійким значним зниженням кількісних і функціональних показників специфічних і/або неспецифічних чинників імунорезистентності; в) є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, аутоімунної патології, алергічних хвороб і пухлинних новоутворень.

З такого визначення поняття придбаного (вторинного) імунодефіциту витікають наступні його особливості.

1. По-перше, порушення в системі імунітету дійсно вторинні і з'являються на фоні раніше нормального здоров'я, як в клінічному, так і в імуно-лабораторному відношенні. Це можна з'ясувати у бесіді з хворим.

2. Порушення в імунній системі повинні носити стійкий і виражений характер. Це важливо умова, оскільки відомо, що показники імунної системи лабільні, рухливі, що дозволяє різним її ланкам взаємодоповнювати і "підстраховувати" один одного. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути обумовлені особливостями ситуативного реагування.

3. Порушення в імунній системі повинні носити не лише кількісний характер. Якщо ж зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функції - це безумовно найважливіша лабораторна ознака імунодефіциту.

4. Порушення в системі імунітету можуть зачіпати показники як специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто природженого (природного) імунітету.

5. Порушення в системі імунітету характеризуються пригнічуючим ураженням одного з ланцюгів імунітету (клітинного, гуморального, компліментарного або фагоцитарного), інші зміни імунологічних показників носять вторинний, як правило, компенсаторний характер. Можливі комбіновані порушення імунітету.

6. Важливо розуміти наступне, що приналежність до "зони ризику" - це ще, на щастя, оборотна ситуація, і такій людині можна допомогти шляхом проведення імунореабілітаційних заходів.

### **Клінічна картина захворювання (симптоми і синдроми)**

Серед вторинних імунодефіцитів виділені три форми:

1. набута- синдром набутого імунодефіциту (СНІД), що розвивається в результаті ураження імунної системи вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

2. індукована- виникає в результаті конкретних причин, що викликали її появу: рентгенівське випромінювання, цитостатична терапія, застосування кортикостероїдів, травми і хірургічні втручання, а так само порушення імунітету, що розвиваються повторно по відношенню до основного захворювання (діабет, захворювання печінки, нирок, злоякісні новоутворення).

3. спонтанна - характеризується відсутністю явної причини, що викликала порушення імунної реактивності. Клінічно вона проявляється у вигляді хронічних, часто рецидивуючих інфекційно-запальних процесів бронхо-легеневого апарату, додаткових пазух носа, урогенітального і шлунково-кишкового тракту, очей, шкіри, м'яких тканин, викликаних опортуністичними (умовнопатогенними) мікроорганізмами.

У кількісному відношенні спонтанна форма є домінуючою формою вторинного імунодефіциту.

### **Види уточнених імунодефіцитів**

- Інфекційний імунодефіцит формується в результаті дії інфекційного збудника, в т.ч. умовно патогенного (вірусний, бактерійний, протозойний, грибковий, гельмінтний).

- Токсичний імунодефіцит розвивається за умов тривалого впливу екзо- і ендотоксинів, ксенобіотиків і т.п. (екзогенний, медикаментозний, професійний, ендогенний, опіковий і т.п.).

- Метаболічний імунодефіцит розвивається за умов тривалого порушення обміну речовин, в т.ч. порушення кислотно-лужної рівноваги (харчовий, обмінний, через дефіцит білків, порушення всмоктування і т.п.).

- Фізичний імунодефіцит розвивається в результаті тривалої дії на організм людини іонізуючого і ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів і тому подібне.

- Психогенний імунодефіцит розвивається за умов тривалої дії психоемоційного перевантаження, стресів, захворювань ЦНС і тому подібне.

- Посттравматичний імунодефіцит (в т.ч. операційний) розвивається за умов важких великих травм, опіків, об'ємних і тривалих оперативних втручань, крововтрат, лімфореї і т.п.

Класифікація вторинного імунодефіциту по клінічній формі:

- Аутоімунна форма характеризується відповідними клінічними і лабораторними даними (гіпергамаглобулінемією, підвищеним рівнем ЦІК і т.п.).

- Алергічна форма (в т.ч. ІgЕ -залежний, реакіновий) характеризується відповідними клінічними (гіперчутливість шкіри і слизових оболонок в першу чергу дихальної системи і шлунково-кишкового тракту) і лабораторними даними (еозинофілія, підвищений рівень ІgЕ і тому подібне).

- Імунопроліферативна форма характеризується формуванням пухлин в різних органах і системах з нагромадженням пухлинної маси лімфоїдно-моноцитарно-клітинного складу, збільшенням розмірів селезінки, мигдалин, аденоїдів, тимуса, пейєрових бляшок і тому подібне.

- Паранеопластична форма характеризується порушенням функціонування імунної системи у онкологічних хворих в результаті дії пухлини на організм і ураження імунної системи після використання протибластомних засобів (цитостатична терапія, опромінення і тому подібне).

- Нейрогенна форма (синдром хронічної втоми, нейроімунноендокринний синдром, імунодефіцит при психічних хворобах і т.п.).

- Змішана форма - характеризується наявністю у хворого двох або більше форм; доцільно виділяти провідну форму (наприклад, змішана форма з переважанням аутоімунної).

**Ступені імунної недостатності** (залежно від абсолютної кількості лімфоцитів, норма абсолютної кількості лімфоцитів - 1,4-3,2 г/л):

**1 ступінь** імунної недостатності - мінімальний (ІН-1) - абсолютна кількість лімфоцитів складає 1,4-1,2 Г/л; лабораторні показники понижені на 15-30% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може не проявлятися (компенсована форма).

**2 ступінь** імунної недостатності - середній (ІН-2) - абсолютна кількість лімфоцитів складає 1,1-0,9 г/л; лабораторні показники понижені на 35-55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може проявлятися одним або комбінацією декількох клінічних синдромів, підгострим або хронічним варіантом розвитку.

**3 ступінь** імунної недостатності - високий (ІН-3) - абсолютна кількість лімфоцитів складає менше 0,9 г/л; лабораторні показники понижені більш ніж на 55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит проявляється вираженими клінічними симптомами.

### **Клінічні «маски» імунодефіцитних станів:**

**1.** Хронічні та рецидивуючі бактеріальні процеси при відсутності первинної основи для їх виникнення:

- рецидивуючі або хронічні ураження ЛОР-органів, бронхо-легеневої системи, шкіри, кон'юнктиви очей, сечо-статевої системи, слизової оболонки порожнини рота, травного тракту (тривала некурабельна діарея, мальабсорбція неясного генезу), лімфатичних залоз, кісток, суглобів.

- сепсис;

**2.** Пневмоцистна пневмонія, після лікування імунодепресантами, маніфестний простий Herpes чи поширений Herpes zoster, хронічний кандидоз, десимінований слизово-шкірний синдром навколо природних отворів тіла, опортуністичні інфекції з маніфестною клінікою (токсоплазмоз, цитомегалія, аспергильоз);

**3.** Атопічний шкірний процес з поширеною піодермією, абсцедування.

**4.** Анафілактичні реакції за типом шоку на імуноглобуліни;

**5.** Відхилення в імунограмі:

- абсолютна кількість лімфоцитів менше  $1,0 \times 10^9$ /л

- абсолютна кількість Т-лімфоцитів менше  $0,6 \times 10^9$ /л

- абсолютна кількість В-лімфоцитів менше  $0,15 \times 10^9$ /л

- сироватковий IgG менше 6,0 г/л

- сироватковий IgA менше 0,5г/л

- сироватковий IgM менше 0,3г/л

### **Скринінгове обстеження при підозрі на імунодефіцит**

- Дослідження формули периферичної крові (нейтропенію, тромбоцитопенію, лімфопенію, еозінофілію). Т-лімфоцити складають близько 75% периферичних лімфоцитів, тому лімфопенія відображає зниження кількості Т-лімфоцитів, характерне для комбінованого імунодефіциту.

- Кількісне визначення IgM, IgG, IgA. IgG являють собою гаммаглобуліни, тому по протеїнограмі можна приблизно оцінити рівень IgG.

- Обстеження на ВІЛ-інфекцію та її термінальну стадію- СНІД.

- Рентгенологічне, ультразвукове обстеження на предмет виявлення пухлин.

Після скринінгових обстежень необхідно проведення специфічних тестів для верифікації діагнозу імунодефіциту у спеціалізованому імунологічному центрі ( з

моноклональними антитілами, проточної цитофлуориметрії, інтенсивність фагоцитозу, гемолітичної активності комплекменту.

## **Принципи лікування вторинних імунодефіцитів**

### **Консервативне лікування**

Етапи лікування і імунореабілітації хворих з придбаними імунодефіцитними станами і вторинними імунодефіцитами

1. Усунення етіологічного чинника.
2. Антимікробна терапія.
3. Замісна імунотерапія.
4. Профілактика інфікування.
5. Імунокоригуюча терапія.
6. Протирецидивна імунокорекція і імунореабілітація.

### **I. Етап імунокоригуючої терапії (гострий період)**

#### **1. Т-клітинні ВІД вірусіндуковані**

- Противірусні препарати (ацикловир)
- Інтерферони ( $\alpha$ ,  $\gamma$ , лейкинферон)
- Т-миметики (тактивін в дозі 0,01% р-р- 1 мл п/до, тимоптин в дозі 100 мкг, тимоген 0,01% -1 мл в/м, тимолін 10 мг)

- иммунофан 1 мл 0.005% р-ра в/м 1 раз на день № 10
- галавит 200 мг 1 раз на день в/м № 10
- Т-цитокіни (ІІ-2 - ронколейкін та ін.)
- Поліоксидоній в дозі від 6 до 12 мг.

#### **2. В-клітинні, що асоціюються з бактерійними інфекціями ВІД**

- Антибактеріальні (протигрибкові) препарати
- Імуноглобуліни (антитіла) при важкій течії внутрішньовенно:

IgG -вмісними:

- сандоглобулін 1,0; 3,0; 6,0; 12 г у флаконі;
- октагам 50, 100, 200 мл у флаконі;
- інтраглобін 2,5 г; 5,0 г;
- імуноглобулін нормальний людський для в/в введення биавен 1,0; 2,5.

IgM - вмісними:

- пентаглобін 5% -10,0 мл; 20,0 мл, 50,0 мл

Замісна терапія проводиться в режимі насичення (рівень імуноглобуліну G не менше 400 мкг / мл), підтримуюча - під контролем лікаря-імунолога.

- В-міметики (міелопід 0,003г, поліоксидоній в дозі від 6 мг до 12 мг)
- Імунокоректори широкого спектру, комплекс цитокінів

#### **3. Фагоцитарні**

Антибактеріальні (протигрибкові препарати)

**Імуностимулятори широкого спектру :**

- полиоксидоний в дозі від 6 до 12 мга;

- ликопид в дозі 1 мга - 10 мг.

Препарати гранулоцитарно-макрофагальних колонієстимулюючих чинників :

- молграмостим (лейкомакс) 150 мкг; 300 мкг; 400 мкг;
- филграстим (нейпоген) 300 мкг, 480 мкг.
- граноцит (ленограстим) 105, 265 і 365 мкг.

Замісна терапія:

- лейкомакса.
- цитокіни

**4. При порушенні синтезу  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів** або необхідності в його стимуляції (при Т -клітинному дефіциті, хронічній вірусній інфекції) показано призначення **препаратів інтерферону і його індукторів** :

- природні інтерферони (людський лейкоцитарний інтерферон, эгиферон, лейкинферон);
- рекомбінантні інтерферони (реаферон, роферон, виферон, інтрон);
- індуктори інтерферонів (амиксин, циклоферон, неовир, напівдан);
- Вітаміни (С та ін.), мікроелементи

#### **Додаткова терапія**

Екстракорпоральні методи імунокорекції :

- Екстракорпоральна імунофармакотерапія (ЕІФТ);
- Плазмаферез;
- Імуносорбція.

## **II. Етап проти рецидивної імунореабілітації (при ремісії)**

- Адаптогени (женьшень, елеутерокок та ін.)
- Імуностимулятори рослинного походження (імунофан і ін.)
- Санаторно-курортне лікування
- Фізіотерапія (КВЧ, ультразвук та ін.)
- Імуностимулюючі вакцини широкого спектру (лікопід, рібомуніл, ВП-4, стафілококовий анатоксин)

Вид імунокорекції (загальна і місцева) і її конкретний метод (фізичний, хімічний, біологічний) визначається природою дефіциту і його приналежністю до того або іншого варіанту порушення імунної системи.

Усунення етіологічного чинника можливе, коли відома причина вторинного ІД - імунодепресивні дії, професійні агенти та ін., які необхідно усунути.

Терапія інфекційних ускладнень. *Оскільки вторинні ІД проявляються інфекційними ускладненнями, то протимікробна терапія займає ключове місце в їх лікуванні.* Вибір препаратів залежить від виду мікрофлори і особливостей ВІД. Проте часто потрібна комплексна терапія із-за наявності асоціацій мікроорганізмів.

Антибактеріальна терапія. Тривалість антибіотикотерапії перевищує в 2-3 рази період лікування звичайних хворих. Застосовуються високі дози антибіотиків широкого спектру дії, їх комбінації, тривалі курси кожного препарату (до 10-14 днів при його ефективності). Купірування загострень бактерійних інфекцій досягається, як

правило, послідовним проведенням 2-3 і більше курсів антибіотикотерапії, загальною тривалістю не менше 4-5 тижнів. Тривалість лікування одним препаратом складає від 10 до 21 дня.

Для активної неспецифічної і напівспецифічної терапії використовують умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді **гетеровакцин**, що складаються з мікробів, що колонізують дихальні шляхи (рібомуніл, ІРС-19), або використовують **імуностимулятори (лікопід, поліоксидоній)**.

Схожий з вакцинами ефект роблять препарати **нуклеїнових кислот, зокрема, нуклеїнат Na**, що отримується з дріжджів. Він зменшує дефіцит Т- і В-клітин, ІgМ, підвищує стійкість до зараження багатьма бактеріями, позитивно зарекомендував себе при хронічному паротиті, хронічному бронхіті, виразковій хворобі, а також в лікуванні ускладнень радіо- і хіміотерапії.

Серед засобів імуномодулюючої терапії показані препарати з органів імунітету (**тактивін, тімалін, мієлопід та ін.**). Вибирання засобів визначається варіантом імунодефіциту, порушенням його певних ланок.

При ВІД з недостатністю гуморальної ланки імунітету при бактерійній інфекції страждає вироблення імуноглобулінів. Таким хворим показано призначення у разі стафілококової інфекції **імуноглобуліну людського антистафілококового в дозі 5 МОд/кг в добу в/м** щодня впродовж 5 - 10 днів при генералізованій і 3 мл в добу в/м при локалізованій інфекції, а при інших бактерійних інфекціях імуноглобуліну людського нормального в дозі 3 - 4,5 мл в/м щодня або через день 3 - 5 разів.

Протигрибкова терапія. Протигрибкові препарати у хворих з вторинними ІД застосовують з лікувальною і профілактичною метою. У хворих з гуморальними і багатьма комбінованими дефектами грибкова інфекція зустрічається не часто, тому протигрибкові препарати (**ністатин, леворин, флуконазол, дифлюкан, клотримазол**) застосовуються в профілактичних дозуваннях при повторних курсах антибіотиків..

Тривалий час основним протигрибковим препаратом при поширеному кандидозі був **амфотерицин В**. Перевагою цього препарату є його висока ефективність і можливість внутрішньовенного і ендолумбального введення, що буває необхідно при вісцелярних кандидозах або кандидозному менінгіті. Проте препарат токсичний, що обмежує його застосування найбільш важкими мікозами (при інфекції аспергиллами по 1 мг/кг/доба 6 міс).

**Менш токсична його ліпосомальна форма - амбизом (3-5 мг/кг)**. Безпечні для життя поверхневі кандиди-інфекції, зокрема рецидивуючий шкірно-слизовий кандидоз, ефективно усуваються препаратами імідазольної групи. **Кетоконазол (нізорал, орунгал)** в дозі 200-400 мг в добу призводить до очищення слизових оболонок від нальотів молочниці впродовж 24-72 годин. Усунення шкірних ушкоджень вимагає 2-9 тижнів. Ентеральне лікування доцільно поєднувати з місцевим застосуванням протигрибкових мазей і рідину.

Противірусна терапія показана при Т-клітинних і інтерферонових ВІД. Профілактика деяких вірусних інфекцій досягається завдяки вакцинації при

збереженні у хворого синтезу антитіл. Їх дефіцит супроводжується вірусним енцефалітом і менінгітами, ЕСНО - вірусними інфекціями. Ефективним засобом терапії **гострих герпетичних інфекцій** (генітальних, проктитів, пневмоній) є препарат **ацикловір (400 мг всередину через 8 годину, противорецидивно - 200-400 мг через 12 годину)**, дія якого заснована на блокуванні специфічних ферментів вірусу, при герпесі і цитомегаловірусній інфекції (ЦМВ) використовують також **фоскарнет (60 мг/кг в/в кожні 8 годин)**, **ганцикловір** по 5 мг/кг в/в через 12 годин, потім **фамцикловір (250 мг всередину через 8 годин)**. При важкій герпес-zoster інфекції - ацикловір по 10 мг/кг в/в через кожні 8 годин 7-14 діб; у легких випадках - по 800 мг всередину через 4 години, або фамцикловір по 500 мг всередину через 8 годин; чи валацикловір по 1 г всередину через 8 годин.

Індуктори інтерферону - циклоферон, аміксин, неовір призначають в добовій дозі 5-8 мг/кг повторними курсами впродовж 5-10 днів при тривалих інфекціях - гепатитах, герпесі, хламідійній, кампілобактеріозі. **Полудан** застосовують у вигляді очних крапель і субкон'юнктивальних ін'єкцій.

Противірусну дію має **ізопрінозин**.

**Лінкоміцин пригнічує багато вірусів (герпес 1 типу, енцефаломієліту та ін.).**

При ВІД, що супроводжується недостатністю гуморальної ланки імунітету і при важкій рецидивуючій течії герпесу 1 типу (herpes labialis) в/м вводять **імуноглобулін людський проти вірусу герпесу простого 1 типу** по 4,5 мл (3 ампл.) 1 раз в 3 дні до 5 ін'єкцій. Імуноглобулін людський проти вірусу герпесу простого 2 типу застосовують для лікування гострої або загострення хронічної герпес-вірусної інфекції 2 типу (herpes genitalis) - в/м 1,5 мл (1 доза) один раз на три дні. Курс лікування - 7 ін'єкцій, а також місцево - обробка пухирчастих герпетичних висипань.

**Герпімун 6** (імуноглобулін проти вірусу герпесу 6 типу людини рідкий) для в/м введення застосовують для лікування хворих герпетичною інфекцією з ураженням нервової системи, викликаної вірусом герпесу 6 типу. Вводять в/м по 3 мл (2 ампл. по 1,5 мл) один раз на три дні до 9 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл

**Імуноглобулін людини проти вірусу Епштейна-Барр** застосовують для лікування захворювань, викликаних вірусом Епштейна-Барр, у тому числі енцефаліту, енцефаломієліту, менінгоенцефаліту, арахноенцефаліту, арахноїдиту, енцефалополірадикуліта, інфекційного мононуклеозу. Дорослим імуноглобулін вводять в/м по 4,5 мл (3 ампули по 1,5 мл) 1 раз в три дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій.

Протипаразитарна терапія. В лікуванні паразитарних інфекцій у хворих з недостатністю імунітету використовують загальноприйняті препарати і дозування.

Токсоплазмоз найчастіше спостерігається при ВІЛ-інфекції. Оскільки *Toxoplasma gondii* внутрішньоклітинний паразит, то застосовують **піриметамін** (100 мг всередину в 1-у добу, потім 75 мг), **сульфадіазін** (25 мг/кг через 6 годину) або **кліндаміцин** (600 мг всередину через 6 годину). **Імуноглобулін людини проти Toxoplasma Gondii** застосовують для лікування токсоплазмоза (ураження уrogenітальних шляхів, жінкам з важким акушерським анамнезом, у тому числі



вагітним). Лікування і профілактика внутрішньовенними імуноглобулінами При дефіцитах антитіл і вторинних гіпогаммаглобулінеміях застосування препаратів плазми крові і внутрішньовенних імуноглобулінів є провідним методом лікування і профілактики інфекцій.

**При недостатності імуноглобулінів** (агамаглобулінемія) Ig вводять в/в в режимі насичення по 400-800 мг/кг маси. **Октагам** по 400-800 мг/кг одномоментно, курс: одне введення (200 мг/кг) з інтервалом 3-4 тижні.

**Нативну свіжозаморожену плазму** застосовують по 10-40 мл/кг. Курс 1000-2400 мл 2 рази в тиждень.

Для профілактики інфекції рівні Ig при ВІД повинні підтримуватися не нижче 4-6 г/л (200-800 мг/кг/місяць октагама). Нативну плазму з цією ж метою вводять 1 раз на місяць по 15-20 мл/кг.

Профілактична імунізація Згідно з меморандумом ВООЗ (1995) живі вакцини не повинні вводитися у важких випадках недостатності імунітету :

**Місцева терапія** в осередку ураження залежить від його ВІДу: при проявах алергії - кортикостероїдні мазі (елоком, адвантан, преднізолонова та ін.), при супутній інфекції - тридерм та ін. Введення 30% розчину димексиду здійснювали електрофорезом за загальною методикою до 7 днів (при стоматологічній патології).

Профілактика придбаних імунодефіцитних станів Профілактика вторинних імунодефіцитів може бути як **попереджувальною, так і протирецидивною**. Перша полягає у своєчасній і повноцінній терапії захворювань, які можуть бути причиною цих дефектів; ранній діагностиці дисбалансу в СІ, що є основою його розвитку; своєчасній корекції цього дисбалансу.

Протирецидивна профілактика базується на диспансеризації хворих і імунореабілітації тих, у яких виявлений вторинний імунодефіцит. Такі хворі повинні регулярно обстежуватися і при виявленні у них в динаміці негативних зрушень в СІ потрібна імунокорекція. З цією метою в період ремісії призначають перорально адаптогени, імуностимулятори рослинного походження (ехінацея, женьшень та ін.), а також вітаміни і мікроелементи. Використовують курси фізіоімунотерапії (КВЧ, магнітотерапію та ін.).

### **Зміни ротової порожнини при вторинних імунодефіцитах**

*Ангулярний хейліт* який проявляється тріщинами та гіперемією в кутах рота, що не пов'язані з дефіцитом заліза або вітамінів, і, як правило відповідають на протигрибкову терапію.

*Рецидивуючий афтозний стоматит*: афтозні (ерозивні) ураження на слизовій порожнині рота, болючі з вінчиком запалення, вкриті жовто-сірими псевдомембранами або гнійним ексудатом, кровоточать при дотиканні, з рецидивуючим переробігом з частотою виникнення патологічного стану 2 і більше випадків протягом останніх 6 місяців

*Волосиста лейкоплакія язика*: густі рельєфні білясті дрібні лінійні або зморшкуваті ураження латеральної поверхні язика, які не знімаються шпателем.

*Гострий некротизуючий виразковий стоматит, гінгівіт або некротизуючий виразковий періодонтит*:

- гінгівіт - набряк та гіперемія ясен, які легко кровоточать при дотику;
- виразковий стоматит - запалення слизової порожнини, болючі ерозії та виразки на слизовій порожнини рота, як правило, вкриті гнійним ексудатом та кровоточать при дотику;
- некротизуючий виразковий періодонтит поганий запах з рота, виразкування слизової, кровоточивість ясен, хитання зубів, втрата кісткових або м'яких тканин довкола зуба.

*Рецидивуючий орофарингеальний кандидоз (молочниця)* характеризується рецидивуючим перебігом (2 та більше епізодів за 6 міс.):

- псевдомембранозна форма: на гіперемованій слизовій оболонці піднебіння, щік, язика, ясен, мигдаликів білий нальот, білі кремоподібні сирні бляшки, які легко знімаються,
- ерітематозна форма: червоні плями або зливні ділянки яскраво-червоного кольору на піднебінні, слизовій щік, зазвичай болючі;
- гіперпластична форма - зміни на слизовій оболонці білого кольору, які неможливо видалити, проте вони добре піддаються лікуванню.

Підтвердження діагнозу: виявлення елементів грибка при мікроскопічному дослідженні матеріалу, отриманого з уражених ділянок слизової оболонки.

## **V. Матеріали для самопідготовки**

### **A. Питання, що підлягають самостійному вивченню:**

1. Сформулюйте визначення поняття вторинного імунодефіциту .
2. Визначте етіологію та патогенез вторинного імунодефіциту.
3. Наведіть основні положення класифікації ВІД за його видом.
5. Назвіть типові клінічні прояви і зміни даних лабораторних та інструментальних методів дослідження в залежності від виду ВІД.
6. Знати основні клінічні прояви порушень слизової оболонки ротової порожнини та щелепно-лицьової ділянки при ВІД.
7. Знати як діагностувати ВІЛ, СНІД.
8. Знати принципи лікування хворих з ВІД.
9. Знати основні правила дотримання гігієни в стоматологічному кабінеті, які гарантують безпечність для лікаря-стоматолога та пацієнтів.
10. Первинна та вторинна профілактики ВІД.

### **Б. Завдання для самопідготовки і самокорекції вихідного рівня умінь**

#### **Завдання 1**

Хвора Н., 60 років, звернулась до стоматолога зі скаргами на кровоточивість ясен, болючі виразки на язичку та слизових оболонках щік. В анамнезі: пів-року назад отримувала радіотерапію в зв'язку з онкологічним захворюванням матки. В загальному аналізі крові: Нв- 100г/л, ер.- $3,2 \times 10^{12}$ /л, тромб.-  $100 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити-  $1,6 \times 10^9$ /л, лімфоцити- 5%, ШОЕ-30 мм/год.

1. Ваш діагноз?
2. Які додаткові методи дослідження необхідні для того, щоб скласти комплексну схему лікування?
3. Схема лікування повинна включати які препарати?

**Еталон відповіді:**

1. Вторинний комбінований імунодефіцит, III ст. тяжкості.
2. Мікробіологічна культура з слизових оболонок ротової порожнини та чутливість до антибіотиків; консультація імунолога та лабораторне дослідження імунограми, протеїнограми.
3. Антибіотики, пробіотики, аплікації діметоксиду місцево, імуностимулятори та імуномодулятори.

**Завдання 2**

1. Які препарати входять до групи імуностимуляторів?
  - 1) Лікопід
  - 2) Поліоксидоній
  - 3) Нуклеїнат натрію
  - 4) Інтерферонові препарати
  - 5) Холінолітики
  - 6) Антагоністи іонів кальцію короткої дії
  - 7) Теофіліни
  - 8) Інгібітори АПФ

**Еталон відповіді:** 1), 2), 3), 4)

**Завдання 3**

У хворого 40 р. протягом останнього року щомісяця відзначалися герпетичні ураження уrogenітальної області. В останні 2 місяці з'явилися везикулярні висипи, що перетворювались на виразки, в ротовій порожнині. Із анамнезу: в дитинстві проживав в м. Прип'яті, був переселений із Чорнобильської зони разом з батьками в 1986 році. Початок захворювання на уrogenітальний герпес пов'язує з випадковим сексуальним контактом 1,5 роки назад. 2 місяці назад переніс опікову хворобу (опік усієї нижньої кінцівки окропом). Рівень Т-лімфоцитів-10 %, коефіцієнт Т-хелпери / Т-супресори – 0,5. Кількість імуноглобулінів – знижена. З яким типом ураження імунної системи пов'язаний хронічний перебіг герпетичної інфекції та її розповсюдження?

1. Первинний імунодефіцитний стан, недостатність клітинного імунітету.
2. Вторинний імунодефіцитний стан, Т-клітинна недостатність.
3. Вторинний імунодефіцитний стан, недостатність функції фагоцитів.
4. Вторинний імунодефіцитний стан, недостатність функції В-клітин.
5. Вторинний імунодефіцит, комбінована форма.

**Еталон відповіді:** 5.

**Завдання 4**

У хворого 20 років, при зверненні до стоматолога, виявлені грибкові ураження слизової оболонки рота, генералізовані, з виразками. При зборі анамнезу виявлено, що пів-року тому хворів важкою пневмонією, довгий час приймав антибіотики.

Об'єктивне обстеження виявило зниження маси тіла, лімфаденопатію на шиї та в аксілярних, пахових областях, розміром до 2-х см, збільшення селезінки. В аналізах крові: лейкоцити-  $2 \times 10^9$ /л, лімфоцити- 8%, в протеїнограмі зниження гама-глобулінів. З якими захворюваннями необхідно диференціювати стан цього хворого та які додаткові обстеження необхідно провести?

1. Сифіліс, реакція Вассермана.
2. СНІД, маркери ІДЛ, імунограма.
3. Ходжкінська лімфома, біопсія лімфатичного вузлика.
4. Пунктат кісткового мозку.
5. Мазок із слизових оболонок рота.

**Еталон відповіді:** 1, 2, 5.

### **Завдання 5**

Той же хворий із завдання №4 після обстеження: реакція Вассермана негативна, маркери на ІДЛ негативний, на слизових рота – густо кандиди. Ваш клінічний діагноз?

1. Вторинний імунодефіцит, індукований, імуно-проліферативна форма.
2. Хронічний кандидоз, після антибактеріального лікування, ВІД, індукований, проліферативна форма.
3. ВІД, аутоімунна форма, 111 стадії.
4. ВІД, нейрогенна форма , 1 стадії.
5. Гострий кандидоз.

**Еталон відповіді:** 2.

### **Завдання 6**

Хворий А., 50 років, знаходиться на лікуванні у торакальному хірургічному відділенні в зв'язку з емпіємою плеври. Один рік тому був звільнений з тюрми, не має ні прописки, ні дому, ніде не працює. На фоні антибактеріального лікування з'явилися грибкові ураження слизових рота, ділянки анусу. Усі нігті уражені грибами – оніхомікоз на протязі останніх 5 років. В ан. Крові: Нв-90г/л, еритр.-  $3,2 \times 10^{12}$ /л, кольор.індекс- 0,80, лейкоцити-  $2,5 \times 10^9$ /л, лімфоцити- 4%, ШОЕ - 50мм/год., загальний білок- 50г/л, гама-глобуліни- 5%, ЦІК – 130 г/л. Ваш ймовірний діагноз? Призначити імунокорегуючу терапію.

1. ВІД, недостатність функції фагоцитів. Доповнити терапію циклофероном.
2. ВІД, комбінована форма. Хр. фунгальна інфекція. Доповнити: інтраконазол, тімалін, поліоксидоній, антистафілококовій гамаглобулін.
3. Емпієма плеври, хр. Залізодефіцитна анемія, гемотрансфузія крові.
4. Первинний імунодефіцит, анемія Фанконі, емпієма плеври, вітамінотерапія.

**Еталон відповіді:** 2.

### **Завдання 7**

Хворий 60 років на хронічний лімфалейкоз , 11 стадії, звернувся до лікаря зі

скаргами на сильну біль в лівій половині грудної клітки, особливо при диханні під лопаткою. При огляді виявлено герпетичний висип вздовж V, V1, V11 міжребер'ях зліва. Всі групи лімфовузлів збільшені, у вигляді пакетів, без болю. Живіт збільшений, пальпуються абдомінальні лімфавузли, асцит. В аналізі крові: Нв-80г/л, еритроц.- $2,2 \times 10^{12}$ /л, кольор. показник- 0,85, ретикулоцити- 20%, лейкоцити- $100 \times 10^9$ /л, лімфоцити- 99%.

Яка форма ВІД у хворого з хр. лімфалейкозом? Яка анемія розвинулась на тлі ІІ ст. хр.лімфалейкозу?

1. ВІД, комбінована форма
2. ВІД, Т-клітинна недостатність.
3. ВІД, В-клітинна недостатність
4. ВІД, недостатність фагоцитозу.
5. Залізо-дефіцитна анемія
6. В12-дефіцитна анемія
7. Аутоімунна гемолітична анемія.

**Еталон відповіді:** 3, 7.

### Завдання 8

Хворий 60 років, який був «ліквідатором» на Чорнобильській АЕС страждає на хронічну екзему рук, ступнів ніг, хронічний оніхомікоз. В останні 2 роки приєднались проноси. Втратив масу тіла за останній рік –на 10 кг. Обстежився в стаціонарі гастроентерологічного відділення: виявлені зменшені розміри підшлункової залози, збільшену ехогенність її паренхіми за даними УЗД. В ан.калу –стеаторея, креаторея, амілорея. Загальний білок крові- 60 г/л, в протеїнограмі – гіпогамаглобулінемія. Який синдром розвинувся в останній рік? Яке захворювання підшлункової залози діагностоване? Яким типом імунодефіциту страждає хворий?

- 1.синдром Менделя
- 2.синдром мальабсорбції
- 3.синдром мальдігестії
4. Рак підшлункової залози
5. Хронічний панкреатит, фіброзно-індуративна форма
6. Хр. панкреатит, обструктивна форма
7. ВІД, індукований, метаболічний
8. ВІД, спонтанний, алергічний

**Еталон відповіді:** 2, 5, 7.

### Завдання 9

Хворий 45 років, лікар- рентгенолог, який працював на старому рентген-апараті, не завжди користувався захисним фартухом та рукавицями, став кашляти на протязі останніх 2-х років, хоча не палив. Рентгенологічно був діагностований дифузний пневмосклероз. Став розвиватися пародонтоз, шаткість зубів, прищисний карієс, часто виникали виразки на язичку та слизовій оболонці рота. В останній місяць з'явилась гематурія, стала розвиватися загальна слабкість. При УЗД діагностована

«горбата» ліва нирка.

Ваш ймовірний діагноз?

1. Кіста лівої нирки
2. Рак лівої нирки з гематурією на фоні індукованого ВІД
3. Хронічний пародонтоз, ВІД, фагоцитарна недостатність
4. Хронічний бронхіт
5. ВІД, індукований, комбінована форма, рак лівої нирки,

хр.пародонтоз,хр.стоматит.

**Еталон відповіді: 5.**

### **Завдання 10**

Хвора Х, 30 років, на протязі 5 років страждає на ревматоїдний артрит, лікується метатрексатом та преднізолоном. Останні 3 місяці з'явилися виразки у роті, кровоточивість ясен, карієс 3-х зубів. Після візиту до стоматолога та екстракції зуба, через 2 тижні стала підніматися температура до 39 градусів, переважно увечорі, вночі проливна пітливість, загальна слабкість, біль у нижній щелепі, в місці екстракції зуба, неприємний запах з рота. При повторному візиті до стоматолога діагностовано остеомієліт нижньої щелепи. На шкірі тіла стали з'являтися петехії, почервоніла сеча. В загальному аналізі крові: Нв - 98 г/л, еритроц.- $2,8 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити-  $400 \times 10^9$ /л, лейкоцити-  $16 \times 10^9$ /л, лімфоцити- 8%, ШОЕ-50мм/год. Ваш діагноз та комплексне лікування?

1. Тромбоцитопенічна пурпура, остеомієліт нижньої щелепи
2. Остеомієліт нижньої щелепи, гострий гломерулонефрит, гематурія; ВІД індукований;
3. ВІД, комбінована форма. Одонтогенний сепсис, геморагічний синдром ;
4. Хірургічне обробка нижньої щелепи, лінкоміцин, тімалін, ехінацея;
5. Тіенам в/в, нуклеїнат натрію, , циклоферон, протистафілококовий гамаглобулін, дезінтоксикаційна терапія- в/в реополіглюкін, сорбілакт в комплексі з місцевим лікуванням;
6. Сульфасалазин, інтерферон, полівітаміни;

**Еталон відповіді: 3, 5.**

### **Завдання 11**

Хворий 40 років, з 20 роковим стажем курильщика, за професією камінщик, захворів на правосторонню плевропневмонію. Лікувався у пульмонологічному стаціонарі антибіотиками широкого спектру на протязі 20 днів. Через один місяць після того стала турбувати задишка вночі, яка супроводжувалась свистячими хрипами. Лікувався самостійно дома відварами трав – грудного збору, але стан не покращився – з'явилися приступи ядухи і вдень. При обстеженні: в аналізі крові еозинофілія – 12%, високий титр IgE. Спірограма : об'єм форсованого видиху за 1сек.- 40%, індекс Тифно- 40, ПОС- 50%. Ваш діагноз?

1. Хронічний обструктивний бронхіт

2. ХОЗЛ, 11 стадія
3. Бронхіальна астма, інтермітуюча стадія. ВІД, індукований, аутоімунна форма
4. Затяжна пневмонія, бронхообструктивний синдром на фоні ВІД
5. ВІД, індукований інфекцією, алергічна форма.

**Еталон відповіді:** 3.

### **Завдання 12**

Хвора 65 років, на протязі 20 років хворіла хронічним гастритом, дотримувалась дієти, але не остежувалась на Н.pilory, не лікувалась. Останні 8 років стали турбувати болі в суглобах, почалися їх деформації, був діагностований Ревматоїдний поліартрит. Лікарем-ревматологом був призначений Преднізолон в дозі 15мг/добу, який хвора приймала на протязі 3-х років. Пів-року назад знизився апетит, стали турбувати більші болі в животі, ніж раніше, стала худнути. При пальпації в епігастрії, справа, бугристе утворення 3х4 см. При ФГДС виявлена пухлина, при гістологічному дослідженні – рак-скір. Ваше предположення про патогенез вторинного імунодефіциту?

1. ВІД, інфекційно-індукованій, імуннопроліферативна форма
2. ВІД, індукований прийомом глюкокортикостероїдів, аутоімунна форма
3. ВІД, алергічна форма
4. ВІД, спонтанний, паранеопластична форма
5. ВІД, метаболічний, нейрогенна форма.

**Еталон відповіді:** 1.

### **VI. Матеріали для позааудиторної роботи (НДРС)**

Реферат за темою: "Постконтактна профілактика ВІЛ".

**Контроль знань** - оцінюється в процесі опитування, при рішенні тестів, ситуаційних завдань, написанні та захисті навчальної історії хвороби.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### Основна:

1. Березов В.М. та співав. Внутрішні хвороби / В.М. Березов, В.М. Васильєв, Є.І. Дзись та ін. [та співав.] // Під редакцією проф. М.С. Расіна. – Полтава: ЧФ «Форміка». - 2012. - 361с.
2. Передерий В. Г. Основы внутренней медицины : учебник / В. Г. Передерий, С. Н. Ткач. – К., 2010. – Т. 3. – 1304 с.
3. Внутренняя медицина : учебник для студ. мед. вузов III-IV уровней акредитации: в 3 т. / [Амосова Е. Н., Бабак О. Я., Зайцева В. Н. и др.]. – К. : Медицина, 2008. – Т. 1. – 1064 с.
4. Внутрішні хвороби в питаннях та відповідях : навч. посіб. для студ. стоматологічних факультетів / М. С. Расин, І. П. Кайдашев, О. І. Волошин, К. О. Бобкович. – Чернівці, 2007. – 292 с. – (Допущено МОЗ України).
5. Гематология : руководство для врачей / под ред. Н. Н. Мамаева, С. И. Рябова. – 2008. – 543 с.
6. Ендокринологія / за ред. П. М. Боднара. – Вінниця : Нова Книга, 2010. – 464 с.
7. Класифікації терапевтичних захворювань : навч. посіб. для студ. вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації, інтернів і лікарів-терапевтів/ [В. Д. Сиволап, В. Х. Каленський, Н. С. Михайловська та ін.]. – Запоріжжя, 2006. – 204 с. –(Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої освіти МОЗ України).
8. Клиническая гематология / под ред. А. Ф. Романовой. – К. : Медицина, 2006. – 456 с.
9. Клінічна імунологія та алергологія : підручник / [Г. М. Дранік, О. С. Прилуцький, Ю. І. Бажора та ін.]; за ред. Г. М. Драніка. – К. : Здоров'я, 2006. – 888 с.
10. Медицина неотложных состояний. Скорая и неотложная медицинская помощь : учебник для студентов, врачей-интернов ВМУЗ и врачей курсантов ВМУЗ последипломного образования / [И. С. Зозуля, А.В. Вернигора, В.И. Боброва и др.] ; под ред. И. С. Зозули. – К. : Медицина, 2008. – 695 с.
11. Михайловська Н.С. Основи діагностики та лікування хвороб внутрішніх органів : збірка тестових завдань для підсумкового контролю знань студентів III-IV курсу медичного факультету спеціальність «Стоматологія» за програмою навчальної дисципліни: «Внутрішня медицина» / Н.С. Михайловська, М.О. Шальміна. – Запоріжжя, 2014. – 204 с.
12. Наказ МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20090805\\_574.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090805_574.html).
13. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи : навч.-метод. посіб. до практ. занять та самостійної роботи студ. з дисципліни «Внутрішня медицина» / [В. Д. Сиволап, В.Г. Каджарян, В.Х.



- Каленський та ін.]. – Запоріжжя, 2011. – 221 с. – (Рекомендовано МОН України).
14. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів : навч.-метод. посіб. до практ. занять та самостійної роботи студ. з дисципліни «Внутрішня медицина» / [В. Д. Сиволап, В.Г. Каджарян, В.Х. Каленський та ін.]. – Запоріжжя, 2010. – 243 с.
  15. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб органів травлення : навч.-метод. посіб. до практ. занять та самост. роботи студ. з дисципліни «Внутрішня медицина» / [В. Д. Сиволап, В.Г. Каджарян, С. М. Кисельов та ін.]. – Запоріжжя, 2011. – 298 с. – (Рекомендовано МОН України).
  16. Практикум з внутрішньої медицини : навч. посіб. для практ. занять та самостійної роботи / В. В. Сиволап, В.Г. Каджарян, В.Х. Каленський та ін.]. – Запоріжжя, 2009. – 100 с.
  17. Пухлик Б. М. Лекарственная аллергия в стоматологии / Б. М. Пухлик, С. М. Пухлик, М. В. Анисимов. – Одесса, 2010. – 109 с.
  18. Эндокринология / под ред. П. Н. Боднара. – Вінниця : Нова Книга, 2007с. – 236 с.
  19. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія : підручник / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – 372 с.

#### **Додаткова:**

1. Акимов В. Г. Побочные эффекты лекарственных средств: кожные проявления аллергической реакции / В. Г. Акимов // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 2. – С. 115–119.
2. Зайков С. В. Крапивница – актуальная проблема аллергии и дерматологии / С. В. Зайков // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 280. – С. 75–78.
3. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. – Вінниця : Нова книга, 2006. – 504 с.
4. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб органів дихання : навч.-метод. посіб. до практичних занять та самостійної роботи студ. вищих мед. закладів освіти III-IV рівнів акредитації / В. Д. Сиволап, В. Х. Каленський, Н. С. Михайловська та ін.]. – Запоріжжя, 2010. – 193 с.
5. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб органів травлення навч.-метод. посіб. до практичних занять та самостійної роботи студ. вищих мед. закладів освіти III-IV рівнів акредитації / [В.Д. Сиволап, В.Х. Каленський, Н.С. Михайловська та ін.]. – Запоріжжя, 2011. – 298 с. – (Рекомендовано МОН України).

6. Сиволап В. Д. Збірка тестових завдань з внутрішніх хвороб за модулем 1 для студентів 3 курсу стоматологічного факультету / В. Д. Сиволап, О. В. Назаренко. – Запоріжжя, 2012. – 100 с.
7. Сиволап В. Д. Збірка тестових завдань з внутрішніх хвороб за модулем 2 для студентів 4 курсу стоматологічного факультету / В. Д. Сиволап, О. В. Назаренко. – Запоріжжя, 2012. – 60 с.
8. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю. М. Мостового. – 11-те вид., доп. та перероб. – Вінниця : ДКФ, 2009. – 527 с.
9. Сыволап В. Д. Основы диагностики заболеваний крови и кроветворных органов : учебно-метод. пособие для самостоятельной работы студ. / В. Д. Сыволап. – Запорожье, 2009. – 122 с.
10. Техніка лікарських маніпуляцій в терапевтичній практиці : навч. посіб. для студ. вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації, інтернів і лікарів-терапевтів / [В. Д. Сиволап, В. Х. Каленський, Н. С. Михайловська та ін.]. – Запоріжжя, 2008. – 138 с. – (Рекомендовано ЦМК з вищої освіти МОЗ України).