

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

“Затверджено”

на методичній нараді кафедри
внутрішньої медицини №3

Завідувач кафедри

професор _____
(Л.В. Журавльова)

“29” серпня 2012 р.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ СТУДЕНТІВ

| | |
|------------------------------|--|
| <i>Навчальна дисципліна</i> | Основи внутрішньої медицини |
| <i>Модуль №</i> | 1 |
| <i>Змістовний модуль № 4</i> | Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровоторних органів |
| <i>Тема заняття</i> | Гострі та хронічні лейкемії |
| <i>Курс</i> | 4 |
| <i>Факультет</i> | Медичний |

Харків 2012

Змістовий модуль 4: «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів»

Практичне заняття № 27 «Гострі та хронічні лейкемії»

Актуальність

Захворюваність усіма видами лейкемій (лейкозів) складає 13 випадків на 100000 населення на рік. Гострі лейкемії складають 1-2% від усіх випадків злویкісних новоутворювань щорічно. Загалом, чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Серед етнічних груп найчастіше хворію люди білої раси. Існують певні відмінності між видами лейкемій, що залежать від віку хворих.

Середній вік хворих на гострий лімфолейкоз становить 10 років. У дорослому віці це захворювання зустрічається лише у 20% хворих. Гострий лімфолейкоз є найчастішою злویкісною пухлиною в педіатричній практиці та складає 1/3 усіх злویкісних пухлин в дитячому віці. При гострому лімфолейкозі 5-ти річна виживаність у дитинстві становить 80%, у дорослому віці – 40%.

Середній вік хворих на гострий мієлолейкоз – 65 років. Захворюваність на гострий мієлолейкоз зростає з 1,8 випадків на 100000 населення в дитячому віці до 17,7 на 100000 населення у віці старше 65 років. При гострому мієлолейкозі 5-ти річна виживаність у осіб молодших за 20 років становить 50%, у осіб старших за 60 років – менш ніж 20%.

Захворюваність хронічним мієлолейкозом становить 1-1,7 на 100000 населення, та займає п'яте місце за розповсюдженістю серед лейкозів у дорослих. Пік захворюваності відмічається у 40-50 літньому віці.

Хронічний лімфолейкоз – найбільш частий вид лейкемії, що діагностується у дорослих. Захворюваність хронічним лімфолейкозом становить у середньому 3,3 на 100000 населення, а у осіб старше 65 років зростає до 20 на 100000 населення. Середній вік хворих на момент діагностування захворювання – 64 роки.

Актуальність своєчасної діагностики та лікування лейкозів впливає з труднощів при медичному веденні та психологічній підтримці пацієнтів з даними захворюваннями.

Навчальні цілі:

- Дати визначення гострим та хронічним лейкеміям;
- ознайомитись з етіологією та патогенезом різних видів гострих та хронічних лейкемій;
- ознайомитись з сучасними класифікаціями гострих та хронічних лейкемій;
- навчитись розпізнавати основні симптоми та синдроми при гострих та хронічних лейкеміях;

- ознайомитись з методами дослідження, які застосовуються для діагностики лейкемій; показаннями та протипоказаннями щодо їх проведення; методиками їх виконання; діагностичною цінністю кожного з них;
- навчитись самостійно трактувати результати проведених досліджень;
- навчитись розпізнавати окремі види гострих та хронічних лейкемій;
- навчитись призначати лікування при гострих та хронічних лейкеміях.

Що повинен знати студент?

- основні етіологічні фактори та патогенетичні механізми розвитку лейкемій;
- основні клінічні синдроми при гострих та хронічних лейкеміях;
- скарги та дані фізикального обстеження при гострих та хронічних лейкеміях;
- методи фізикального обстеження хворих на гострі та хронічні лейкемії;
- діагностичну цінність клінічного аналізу крові та мієлограми при гострих та хронічних лейкеміях;
- діагностичне значення результатів цитоморфологічного, цитохімічного, цитогенетичного та цитоімунного аналізів;
- діагностичне значення стеральної пункції при гострих та хронічних лейкеміях, показання, протипоказання;
- діагностичне значення трепанобіопсії підвздошної кістки при гострих та хронічних лейкеміях, показання, протипоказання;
- перелік додаткових інструментальних досліджень, які застосовуються для виявлення спленомегалії, гепатомегалії, збільшення внутрішніх лімфовузлів, лейкемічних інфільтратів у різних органах та тканинах;
- ускладнення при гострих та хронічних лейкеміях;
- особливості ведення хворих на гострі та хронічні лейкемії;
- особливості лікування гострих та хронічних лейкемій (лікувальний режим, хіміотерапія, променева терапія, трансплантація кісткового мозку)
- профілактичні заходи для запобігання виникнення лейкозів.

Що студент повинен вміти?

- виділяти основні клінічні синдроми при гострих та хронічних лейкеміях;
- визначати програму обстеження хворих на гострі та хронічні лейкемії;
- інтерпретувати результати лабораторних досліджень при гострих та хронічних лейкеміях;
- проводити диференціальну діагностику лейкемій;
- призначати лікування хворим на лейкемію;
- оцінювати прогноз у хворих на лейкемію.

Перелік практичних навичок, які студент повинен засвоїти

- огляд шкіри, дериватів шкіри, видимих слизових оболонок;

- пальпація периферичних лімфовузлів;
- огляд живота;
- поверхнева пальпація живота;
- глибока методична ковзна пальпація органів черевної порожнини за Образцовим-Стражеском;
- перкусія і пальпація печінки та селезінки.

Зміст теми.

Лейкози (лейкемії) – це злоякісні пухлини кровотворної тканини з первинною локалізацією в кістковому мозку і подальшою дисемінацією в периферичній крові, селезінці, лімфатичних вузлах, інших органах та тканинах.

Лейкози підрозділяють на гострі та хронічні.

Деякі загальні відомості про гемопоез.

- До центральних органів гемопоезу відносяться кістковий мозок та тимус.
- Локалізація кісткового мозку – губчата речовина губчатих та плоских кісток, а також діафізів трубчатих кісток.
- Консистенція кісткового мозку – напіврідка (з кісткового мозку виготовляють як зрізи, так і мазки).
- Маса червоного кісткового мозку у дорослої людини – 1200-1500 г.
- Гемопоетична тканина представлена двома компонентами: гемальним (гемопоетичні клітини) і стромальним.
- 90% поліпотентних стовбурових клітин у кістковому мозку знаходяться у стані спокою і лише 10% цих клітин активно діляться та забезпечують нормальний гемопоез.
- Стимуляція гемопоезу відбувається завдяки:
 - Речовинам, які синтезуються мікрооточенням гемопоетичних клітин (колонієстимулюючі фактори);
 - Гормонам (еритропоетин, тироксин, соматотропний гормон)
- Пригнічення гемопоезу відбувається завдяки:
 - Продуктам зрілих клітин крові;
 - Тканинним гормонам (простагландини, інтерферон)
 - Глюкокортикоїдам.
- У червоному кістковому мозку відбуваються всі стадії дозрівання еритроцитів, гранулоцитів, моноцитів, тромбоцитів, В-лімфоцитів, а також утворення попередників Т-лімфоцитів.
- Локалізація тимусу – за грудиною.
- Максимальна маса тимусу – 35-40 г. (у підлітків 14-15 років).
- У тимусі завершується дозрівання Т-лімфоцитів та відбувається їх проліферація.

- Периферичні органи кровотворення включають лімфоїдні утворення слизових оболонок, лімфатичні вузли, селезінку.
- В периферичних органах кровотворення відбувається генерація імунної відповіді на контакт лімфоцитів з антигеном.
- Лейкоцити поділяються на гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли) та агранулоцити (лімфоцити, моноцити).
- Основна функція гранулоцитів – фагоцитоз.
- Основні функції агранулоцитів – забезпечення гуморального та клітинного імунітету.
- Мієлопоез – це утворення всіх формених елементів крові, крім лімфоцитів.
- Лімфопоез – це утворення лімфоцитів (В- і Т-клітин).
- Відповідно до числа формених елементів крові виділяють 6 напрямків мієлопоезу та 2 напрямки лімфопоезу.
- У кожному з напрямків диференцировки виділяють 6 класів клітин:
 - I. стовбурові клітини:
 - діляться рідко;
 - поліпотентні - можуть давати початок всім форменим елементам крові;
 - можуть потрапляти в периферичну кров і після циркуляції знов осідати в кістковому мозку (репопуляція);
 - морфологічно схожі на малі лімфоцити;
 - можуть самовідновлюватися - частина клітин ідентична батьківським;
 - здатні утворювати колонії.
 - II. напівстовбурові клітини (КУО – колонієутворюючі одиниці):
 - комітіровані (частково детерміновані) – можливості подальших перетворень обмежені;
 - олігопотентні – можуть бути попередниками мієлопоезу або лімфопоезу, тобто диференціюватися по двом та більше напрямкам;
 - чутливі до стимуляторів гемопоєзу (регулятори мієлопоезу – еритропоєтин, лейкопоєтин, тромбопоєтин)
 - морфологічно схожі на малі лімфоцити;
 - можуть самовідновлюватися - частина клітин ідентична батьківським;
 - здатні утворювати колонії.
 - III. уніпотентні клітини (КУО – колонієутворюючі одиниці);
 - можуть диференціюватися лише в одному напрямку;
 - морфологічно схожі на малі лімфоцити;
 - можуть самовідновлюватися - частина клітин ідентична батьківським;
 - здатні утворювати колонії.
- IV. Бласти:
 - від клітин I-III класів бласти відрізняються тим, що мають більший розмір, світліше ядро та цитоплазму, містять продукти специфічного синтезу;
 - Між собою морфологічно бласти не відрізняються;

- При подальшому діленні виникають лише більш диференційовані клітини;
 - Клітини, що подібні батьківським (тобто власне бласти) не відновлюються.
- V. клітини, що дозрівають:
- представлені кількома проміжними формами;
 - кожна проміжна форма може бути морфологічно ідентифікована;
- VI. зрілі клітини:
- не діляться (за деякими виключеннями);
 - мають специфічні функції.

ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ.

Гостра лейкемія – це злоякісна пухлина кровотворної тканини, морфологічним субстратом якої є незрілі бластні клітини – недиференційовані або мало диференційовані.

Гострі лейкемії підрозділяють на лімфобластні та нелімфобластні (мієлобластні).

Етіологія, патогенез та основні клінічні прояви лімфобластних та мієлобластних лейкемій суттєво не відрізняються. Тому ці питання будуть висвітлені разом.

Головні відмінності полягають у даних цитоморфологічного, цитохімічного та цитоімунного аналізу та різних підходах до лікування цих видів гострих лейкемій.

Етіологія гострих лейкемій.

- Іонізуюча радіація:
 - Променева терапія;
 - Техногенні катастрофи на об'єктах атомної енергетики.
- Хімічні речовини:
 - Бензол, пестициди, інсектициди, тютюновий дим;
 - Фарби, розчинники, що містять хлор;
 - Лікарські засоби (хлорамбуцил, циклофосфамід та ін.).
- Вірусна інфекція:
 - Вірус Епштейна-Бара;
 - Ретровірус HTLV.
- Генетичні дефекти та хромосомні аномалії.

Патогенез гострих лейкозів.

Під впливом етіологічних факторів відбуваються соматичні мутації клітин-попередниць кровотворної та лімфоїдної тканин. Цьому сприяють процеси порушення імунологічного захисту організму та порушення апоптозу (запрограмованої клітинної смерті). Перший етап формування лейкозів починається з мутації родоначальної клітини, яка набуває здатності швидко

проліферувати. Клітини, які утворюються внаслідок такої проліферації вважаються клоном.

На етапі формування першого клону клітини пухлини зберігають здатність до диференціювання (доброякісне пухлинне зростання). Втім, з часом, в клітинах первинного лейкозного клону відбуваються численні мутації. В результаті клітини вторинного лейкозного клону не лише активно проліферують, але й втрачають здатність до диференціювання (злоякісне пухлинне зростання).

Проліферація лейкозних клітин в кістковому мозку, лейкозна інфільтрація органів та тканин, аутоімунні та інфекційно-запальні ускладнення формують клінічну картину гострих анемії.

Морфологічна FAB(French-American-British) класифікація гострої мієлобластної лейкемії.

M0 – гостра мієлобластна лейкемія з недиференційованими бластними клітинами.

M1 – гостра мієлобластна лейкемія без ознак дозрівання бластів.

M2 – гостра мієлобластна лейкемія з ознаками дозрівання бластів.

M3 – гостра промієлоцитарна лейкемія.

M4 – гостра мієломоноцитарна лейкемія.

M5 – гостра моноцитарна лейкемія.

M6 – гостра еритролейкемія.

M7 – гостра мегакаріобластна лейкемія.

Морфологічна FAB (French-American-British) класифікація гострої лімфобластної лейкемії.

L1 – гостра лімфобластна лейкемія з малими розмірами бластів (частіше у дітей).

L2 – гостра лімфобластна лейкемія з великими розмірами бластів (частіше у дорослих).

L3 – гостра лімфобластна лейкемія з бластними клітинами типу клітин при лімфомі Беркіта.

Клінічна картина гострих лейкозів.

Стадії гострого лейкозу.

1. Передлейкоз.
2. Початковий період.
3. Період повного розвитку захворювання (розгорнутий).
4. Період ремісії (зникнення клінічної симптоматики, нормалізація показників периферичної крові та мієлограми).
5. Період загострення (рецидив).
6. Термінальний період.

Клінічні «маски» гострої лейкемії в початковому періоді.

1. Інфекційно-токсична.
2. Пухлинна.

3. Кістково-суглобна.
4. Кардіальна.
5. Анемічна.

Клінічна картина гострої лейкемії у розгорнутому періоді.

1. **Гіперпластичний синдром** (зумовлений лейкозною інфільтрацією тканин):
 - Лімфопластичний синдром – збільшення лімфатичних вузлів, піднебінних мигдалин.
 - Гепатолієнальний синдром – збільшення печінки та селезінки.
 - Кістково-суглобовий синдром – біль та болісність кісток та суглобів.
 - Виразково-некротичний синдром – стоматити, гінгівіти, тонзиліти.
 - Нейролейкоз – вогнищеві неврологічні порушення, психічні розлади.
 - Ураження сечостатевої системи – збільшення і ущільнення яєчок, збільшення яєчників, приапізм, порушення сечовипускання, можливі гематурія, маткові кровотечі.
 - Ураження органів травлення – дисфагія та обструкція стравоходу, ознаки пептичної язви шлунка, обструкції шлунка, некротизуючого ентероколіту.
 - Ураження нирок – протеїнурія, мікрогематурія, лейкоцитурія, ознаки гострої ниркової недостатності.
 - Ураження легень – кашель, кровохаркання, задишка, дрібнопухирчасті хрипи, ознаки дихальної недостатності.
 - Ураження серця – ознаки міокардиту, ексудативного перикардиту, аритмії.
 - Ураження ендокринної системи – можливі гіпопітуїтаризм, гіпокортицизм, цукровий діабет.
 - Ураження очей – біль, світлобоязнь, слъзотеча, зниження гостроти зору.
 - Ураження шкіри – поява лейкемідів – щільних інфільтратів (вузлів) різного кольору, які часто супроводжуються свербінням.
2. **Геморагічний синдром** (зумовлений тромбоцитопенією, підвищенням проникності судин, порушенням коагуляції):
 - Великі внутрішкірні крововиливи, носові, шлункові, кишкові, ниркові, легеневі, маткові, внутрішньocereбральні кровотечі.
3. **Анемічний синдром** (зумовлений зменшенням кількості клітин червоного кровотворного паростку):
 - Загальна слабкість, запаморочення, шум у вухах, потемніння в очах, мелькання метеликів перед очима, серцебиття та задишка, блідість шкіри, тахікардія, екстрасистолія, приглушеність тонів серця, систолічний шум на вертушці, неспецифічні зміни ЕКГ. Виразність анемії корелює зі ступенем проліферації лейкозних клітин в кістковому мозку.
4. **Інтоксикаційний синдром** (зумовлений підвищеним розпадом лейкозних клітин).

- Загальна слабкість, підвищена втомлюваність, сонливість, збіднення емоцій, зниження апетиту, зниження маси тіла, нудота, блювота, головний біль, висока температура тіла (непластична лихорадка), пітливість (особливо вночі).
5. **Імунодефіцитний синдром** (зумовлений різким порушенням клітинного та гуморального імунітету внаслідок функціональної неповноцінності лейкоцитів).
- Ангіни, пневмонії та будь-які інші інфекції (бактеріальні, вірусні, грибкові).

Лабораторні дані при гострих лейкозах.

Клінічний аналіз крові:

1. Нормохромна нормоцитарна анемія.
2. Ретикулоцитопенія.
3. Тромбоцитопенія.
4. Змінення загальної кількості лейкоцитів (збільшення або зменшення).
5. Бластемія.
6. Зменшення кількості зрілих нейтрофілів.
7. Феномен «провалля».
8. Зникнення еозинофілів та базофілів.
9. Збільшення ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові: можливі збільшення γ -глобулінів, серомукоїду, фібрину, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубину, сечовини та креатиніну, зниження альбуміну.

Мієлограма:

1. Кількість бластів збільшено до 30% і більше;
2. Значна редукція еритроїдного, гранулоцитарного та мегакаріоцитарного паростків.

Цитохімічні та імунологічні дослідження дозволяють диференціювати варіанти гострого лейкозу. При цитохімічному дослідженні - для гострого лімфобластного лейкозу характерна позитивна реакція на глікоген, для гострого мієлобластного лейкозу – позитивна реакція на мієлопероксидазу. Імунологічний аналіз – виявлення на поверхні бластів лімфобластного лейкозного антигену, В- і Т-клітинних маркерів при гострому лімфобластному лейкозі.

Цитогенетичний аналіз дозволяє оцінити прогноз захворювання.

Інструментальні дослідження при гострих лейкозах.

- Рентгенографія і томографія легень: можливо виявити лейкозний пневмоніт, збільшені лімфовузли середостіння, плевральний випіт.
- ЕКГ: неспецифічні зміни у зв'язку з лейкозною інфільтрацією, а також міокардіодистрофією при пухлинній інтоксикації, анемії та токсичному впливі цитостатичної терапії.

- УЗД: розширення порожнин серця, зниження скоротливості міокарду, збільшення і неоднорідність структури печінки та селезінки.
- Радіоізотопне сканування печінки: визначається нерівномірне зниження накопичення радіофармпрепарату.
- Спинномозкова пункція: виявлення бластних клітин при нейролейкозі.

Клінічні особливості гострого лімфобластного лейкозу.

- частіше хворіють діти;
- перебіг захворювання помірно прогресуючий;
- частіше виникають шкіряні лейкеміди;
- частіше збільшуються лімфовузли;
- частіше розвивається нейролейкемія;
- частіше виникає лейкозна інфільтрація яєчок;
- більша частота оссалгій;
- дуже характерний гіпертермічний синдром;
- ефективність цитостатичної терапії вища ніж при інших лейкозах.

Клінічні особливості гострого нелімфобластного (мієлобластного) лейкозу.

- частіше хворіють дорослі;
- перебіг захворювання швидко прогресуючий;
- частіше виникають виразково-некротичні ураження шкіри та слизових оболонок;
- виразність геморагічного синдрому більша;

Диференційна діагностика гострих лейкозів.

1. Лейкемоїдні реакції.
2. Гіпопластична анемія.
3. Агранулоцитоз.
4. Мегалобластна анемія (диф. діагноз з гострим еритромієлозом).
5. Метастази злоякісної пухлини у кістковий мозок.

Ускладнення гострих лейкозів.

Ускладненнями гострих лейкозів, що представляють безпосередню небезпеку для життя, є метастазування пухлини (з розвитком недостатності органу, що уражений) масивні кровотечі, важкі інфекційні захворювання.

Лікування гострих лейкозів.

i. Лікувальний режим.

- Лікування в умовах гематологічного відділення до досягнення ремісії
- Постільний режим.
- Харчування висококалорійне, насичене вітамінами та мікроелементами.

ii. Цитостатична терапія (існує декілька схем лікування).

Етапи цитостатичної терапії складаються з наступних дій:

- Індукція ремісії (4-6 тижнів).
- Консолідація (закріплення ремісії) – 6 тижнів.
- Підтримуюча терапія – чередується з циклами консолідації через 1 місяць.
- Лікування рецидиву.

Цитостатична терапія при гострому лімфобластному лейкозі:

Індукція ремісії:

- Вінкристин (0,1% 1 мл) по 2 мл (2 мг) на добу в/в;
- Преднізолон (0,005 г) по 60 мг/м² на добу всередину;
- L-аспарагіназа (10000 МО) по 6000 МО/м² на добу всередину;
- Доксорубіцин (10 мг у флаконі) 20 мг/м² на добу в/в.

Підтримуюча терапія:

- Меркаптопурин «Пури-нетол» 60 мг/м² на добу всередину;
- Метотрексат 20 мг/м² 1 раз на тиждень

Цитостатична терапія при гострому мієлобластному лейкозі.

Індукція ремісії:

- Цитарабін (1000 мг у флаконі) 100 мг/м² 2 рази на добу в/в;
- Доксорубіцин (10 мг у флаконі) 20 мг/м² на добу в/в.

Підтримуюча терапія:

- Цитарабін (1000 мг у флаконі) 100 мг/м² 2 рази на добу в/в;
- Циклофосфамід (1000 мг у флаконі) 1000 мг/м² на добу в/в.

iii. Дезінтоксикаційна терапія.

- Інфузії розчинів зі швидкістю 60-100 краплин на хвилину - 5% розчин глюкози 400 мл в/в краплинно, 0,9% розчин натрію хлориду 400 мл в/в краплинно, розчин Рингера 400 мл в/в краплинно, реосорбілакт 400 мл краплинно, 10% розчин альбуміну 100 мл в/в краплинно.
- Форсований діурез – 1% розчин фуросеміду 4 мл в/в, 2 % розчин еуфіліну 10 мл в/в струминно.
- Гемосорбція.
- Плазмаферез.
- Плазмосорбція.

iv. Запобігання синдрому бластного лізису.

Під час хіміотерапії відбувається масивний лізис бластів, збільшення сечової кислоти та відкладення її кристалів в нирках та сечовивідних шляхах. При підвищенні концентрації сечової кислоти в крові понад 300 мг/л назначається лікування:

- Алопуринол по 1 табл. (100 мг) 3 рази на добу.

v. Імунотерапія.

- α₂-інтерферон «Альфарона» (5000000 МО у флаконі) по 5000000 МО/м² на добу п/ш.

vi. Трансплантація кісткового мозку.

- Аллогенна трансплантація (від родича або від стороннього донора, які сумісні за системою HLA).
- Сингенна трансплантація (від близнюка).

- Аутологічна трансплантація (пересадка кісткового мозку, що заготовлений у хворого в період ремісії).
- Основні показання до трансплантації: гострі мієлобластні та лімфобластні лейкози, лімфоми з високим ступенем злоякісності, мієломна хвороба II-III стадій, лімфогранулематоз, хронічний мієлолейкоз, мієлодиспластичний синдром у дорослих.
- Основні протипоказання до трансплантації: вік хворого старше 50 років, систолічна дисфункція серця (фракція викиду лівого шлуночка <40%), порушення функції печінки (білірубін >30 мкмоль/л, підвищення рівня трансаміназ), порушення функції нирок (креатинін >0,15 ммоль/л), важкий соматичний стан, інфекційні захворювання, психологічна нестійкість.

vii. Лікування інфекційних ускладнень

- У разі бактеріальної інфекції - антибіотики широкого спектру дії (частіше комбінація цефалоспорин + аміноглікозид).
- У разі приєднання вірусної інфекції – антивірусні препарати: (ацикловір 1 табл. [200 мг] 4 рази на добу).
- У разі приєднання грибкової інфекції – протигрибкові засоби (флуконазол 1 табл. [50 мг] 1 раз на добу).

viii. Лікування анемії.

- Трансфузії відмитих еритроцитів.
- Застосування еритропоєтину- α «Епоетал» (4000 МО у флаконі) 50 МО/м² 3 рази на тиждень.

ix. Лікування геморагічного синдрому.

- Переливання тромбоцитарної маси.
- Переливання свіжозамороженої плазми.
- Інфузії 5% розчину амінокапронової кислоти 100-200 мл в/в.

x. Лікування цитостатичної хвороби.

- Терапія антибіотиками широкого спектру дії.
- Переливання тромбоцитарної маси.
- Лікування колонієстимулюючими факторами (філграст в/в 10 мкг/кг/доба).

Профілактика гострих лейкозів.

Профілактика гострих лейкозів складається з запобігання шкідливого впливу на організм людини іонізуючої радіації, хімічних речовин-канцерогенів, ретровірусів та проведення роботи з медико-генетичних консультацій в сім'ях, де були зареєстровані випадки лейкозів.

Прогноз при гострих лейкозах.

Прогноз при гострих лейкозах для життя, працездатності та одужання – несприятливий. Втім, адекватна терапія здатна приводити до тривалої ремісії і, навіть, до одужання. При цьому одужанням вважається відсутність рецидиву захворювання протягом 5 років.

ХРОНІЧНІ ЛЕЙКЕМІЇ.

Хронічна лейкемія – це злоякісна пухлина кровотворної тканини, морфологічним субстратом якої є переважно зрілі клітини крові, що досягли певного рівня диференціювання.

Класифікація хронічних лейкемій.

- I. Хронічні лейкемії мієлогенного походження:
 - Хронічний мієлолейкоз.
 - Хронічний моноцитарний та мієломоноцитарний лейкози.
 - Ідіопатичний мієлофіброз.
 - Есенціальний тромбоцитоз.
 - Істинна поліцитемія (еритремія).
 - Мієлодиспластичний синдром.
- II. Хронічні лімфопроліферативні захворювання:
 - Хронічний лімфолейкоз.
 - Паранепротейнічні гемобластози (мієломна хвороба, макроглобулінемія Вальденстрема).
 - Лімфоми та лімфосаркоми.

ХРОНІЧНИЙ МІЄЛОЛЕЙКОЗ.

Хронічний мієлолейкоз – це злоякісна пухлина кровотворної тканини, морфологічним субстратом якої є клітини мієлоїдного ряду, переважно гранулоцити.

Загальні відомості про мієлоцитопоез.

- Мієлопоез відбувається у кількох напрямках: еритроцитарному, гранулоцитарному, тромбоцитарному, моноцитарному.
- Клітини кожного напрямку мієлопоезу розташовуються у кістковому мозку острівцями.
- Схема еритропоезу: поліпотентна стовбутова клітина → КУО-Г та Е (колонієутворююча одиниця гранулоцитопоезу та еритропоезу) → КУО-Е (колонієутворююча одиниця еритропоезу) → проеритробласт → базофільний еритробласт → поліхроматофільний еритробласт → оксифільний еритробласт → ретикулоцит → еритроцит.
- Схема гранулоцитопоезу (відбувається по одній схемі але у трьох напрямках - з формуванням нейтрофілів, еозинофілів та базофілів): поліпотентна стовбутова клітина → КУО-Г та Е (колонієутворююча одиниця гранулоцито- та еритропоезу), КУО-ГМ (колонієутворююча одиниця гранулоцито- та моноцитопоезу) → КУО-Гн (колонієутворююча одиниця гранулоцитопоезу нейтрофільного), КУО-Е (колонієутворююча одиниця гранулоцитопоезу еозинофільного), КУО-Гн (колонієутворююча одиниця гранулоцитопоезу базофільного) →

- мієлобласт → промієлоцит → мієлоцит → метамієлоцит → паличкоядерний гранулоцит → сегментоядерний гранулоцит.
- Схема тромбоцитопоезу: поліпотентна стовбурава клітина → КУО-МГЦЕ (колонієутворююча одиниця мегакаріоцитопоезу та еритроцитопоезу) → КУО-МГЦ (колонієутворююча одиниця мегакаріоцитопоезу) → мегакаріобласт → промегакаріоцит → мегакаріоцит → тромбоцит.
 - Схема моноцитопоезу: поліпотентна стовбурава клітина → КУО-Г та Е (колонієутворююча одиниця гранулоцитопоезу та моноцитопоезу) → КУО-М (колонієутворююча одиниця моноцитопоезу) → монобласт → промоноцит → моноцит.
 - Тривалість життя гранулоцитів від 12 годин до 10 діб, тривалість життя моноцитів – 2-4 доби, тривалість життя В-лімфоцитів від кількох тижнів до кількох місяців, тривалість життя Т-лімфоцитів від кількох місяців до кількох років, тривалість життя тромбоцитів приблизно 10 діб.
 - Лейкемоїдні реакції – це патологічні зміни в загальному аналізі крові, схожі з картиною крові при лейкемії, але пов'язані з іншими причинами (інфекційно-запальні процеси, вплив лікарських препаратів, різноманітні злоякісні новоутворення).

Етіологія хронічного мієлолейкозу.

На теперішній час у якості етіологічного фактору переконливо доведена лише роль іонізуючої радіації.

Патогенез хронічного мієлолейкозу.

В основі захворювання лежить мутація стовлової клітини. На відміну від інших лейкемій, при хронічному мієлолейкозі формується певний генетичний дефект – в результаті реципрокної (взаємної) транслокації генетичного матеріалу між 9-ю та 22-ю хромосомами утворюється химерний (гібридний) ген *bcr-abl*. Цей ген кодує синтез химерного білка, який затримує дозрівання клітин та затримує апоптоз (запрограмовану клітинну смерть). В результаті відбувається утворення та накопичення значної кількості клітин переважно мієлоїдного ряду. Філадельфійською хромосомою вважають 22-гу хромосому, у якій під час транслокації відбулось зменшення довгого плеча. При хронічному мієлолейкозі філадельфійська хромосома визначається не лише у гранулоцитах, але й в еритроцитах та мегакаріоцитах.

Клінічна картина хронічного мієлолейкозу.

Початковий період (початкова фаза): скарги – частіше відсутні, іноді хворі скаржаться на загальну слабкість, зниження працездатності, незначну пітливість уночі, неінтенсивні болі в лівому підребер'ї, об'єктивно – незначне збільшення селезінки.

Розгорнута стадія (хронічна стабільна фаза): скарги на загальну слабкість, зниження працездатності, пітливість вночі, болі у кістках, болі в лівому підребер'ї, підвищення температури тіла, об'єктивно – блідість шкіри

та видимих слизових оболонки, схуднення, пальпуються безболісні лімфовузли, характерно збільшення селезінки і, у меншій мірі, печінки. Лейкемічна інфільтрація тканин може привести до різноманітної симптоматики з боку різних органів і систем.

Термінальна стадія (фаза акселерації та бластний криз): різко підсилюються всі суб'єктивні та об'єктивні прояви захворювання. Симптоматика множинних уражень органів і систем нагадує таку при гострому лейкозі.

Лабораторні дані при хронічному мієлолейкозі.

1. Початковий період (початкова фаза).

Загальний аналіз крові:

- Лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9/\text{л}$;
- Зсув лейкоцитарної формули вліво з появою мієлоцитів;
- Збільшення кількості базофілів та еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація);

Мієлограма: збільшення клітин мієлоцитарного ряду зі зсувом вліво.

2. Розгорнута стадія (хронічна стабільна фаза).

Загальний аналіз крові:

- Лейкоцитоз до $50-300 \times 10^9/\text{л}$;
- Зсув лейкоцитарної формули вліво аж до одиничних бластів;
- Базофільно-еозинофільна асоціація;
- Тромбоцитоз до $600-1000 \times 10^9/\text{л}$ (у багатьох хворих);
- Лімфопенія;
- Нормохромна анемія.

Мієлограма: різке збільшення кількості клітин мієлоцитарного ряду.

Цитогенетичний аналіз: у 90% хворих філадельфійська хромосома в клітинах всіх ліній, окрім Т-лімфоцитів. Філадельфійська хромосома – це хромосома 22 з транслокацією (t) до неї фрагменту хромосоми 9 та утворенням комплексного гену bcr-abl.

Біохімічний аналіз: підвищення вмісту сечової кислоти, вітаміну B₁₂, лактатдегідрогенази, калію, кальцію, зниження вмісту холестерину та глюкози.

3. Термінальна стадія (фаза акселерації та бластний криз).

Можливе збільшення бластів >30% в периферичній крові або в кістковому мозку (бластний криз).

Інструментальні дослідження при хронічному мієлолейкозі.

- Рентгенологічне дослідження легень: ознаки лейкозної та запальної інфільтрації (поширення легеневого малюнку, численні дрібно- або крупновогнищеві тіні).
- УЗД: збільшення розмірів серця, печінки, селезінки.
- ЕКГ: неспецифічні дифузні зміни у міокарді, атріо-вентрикулярна блокада.

Для **атипічного хронічного мієлолейкозу** характерні – відсутність філадельфійської хромосоми, більш похилий вік, менша виразність лейкоцитозу, більший процент мієлобластів в крові, менша виразність тромбоцитозу і базофілії в крові, менша клітинність кісткового мозку, менше зниження лужної фосфатази у лейкоцитах, несприятливий прогноз і менша тривалість життя у порівнянні з класичним варіантом.

Диференційна діагностика при хронічному мієлолейкозі.

1. Ідіопатичний мієлофіброз.
2. Поліцитемія.
3. Есенціальний тромбоцитоз
4. Лейкемоїдні реакції мієлоцитарного типу.
5. Гострий лейкоз.

Ускладнення хронічного мієлолейкозу.

Ускладненнями хронічного мієлолейкозу є бластний криз з розвитком лейкемічної інфільтрації органів та грубим порушенням їх функцій, в термінальній стадії можливі гіперлейкоцитоз, масивні кровотечі, важкі інфекційні захворювання.

Лікування хронічного мієлолейкозу.

1. Лікувальний режим.

Повноцінне харчування, раціональний режим праці (при задовільному стані хворого) та відпочинку.

2. Цитостатична терапія.

Монотерапія.

- Препарат вибору – іматиніб «Глівек» (100 мг в 1 табл.) по 400 мг 1 раз на добу усередину в хронічній фазі та по 600-800 мг 1 раз на добу в фазі акселерації і бластного кризу.
- Альтернативний препарат – гідроксикарбоніл «Гідроксиуреа» (500 мг в 1 табл.) по 30 мг/кг на добу усередину.
- Альтернативний препарат – бусульфан «Мієлосан» (2 мг в 1 табл.) по 2-6 мг на добу усередину.

Поліхіміотерапія.

➤ Програма «7+3»:

- Цитарабін (1000 мг у флаконі) 100 мг/м² 2 рази на добу в/в;
- Доксорубіцин (10 мг у флаконі) 20 мг/м² на добу в/в.

➤ Програма «АВАМП» 10 днів:

- Цитарабін (30 мг/м² на добу), метотрексат (12 мг/м² на добу), вінкристин (1,5 мг/м² на добу), 6-меркаптопурин (60 мг/кг на добу), преднізолон (60 мг на добу).

➤ Програма «ЦВАМП» 10 днів:

Відрізняється від АВАМП тим, що замість цитарабіну застосовується циклофосфамід (240 мг/м² на добу).

3. Лікування α^2 -інтерфероном.

α_2 -інтерферон «Альфарона» (5000000 МО у флаконі) по 5000000 МО/м² на добу п/шк.

4. Променева терапія.

Застосовується гамма-терапія при значній спленомегалії та при екстра медулярних пухлинних утвореннях, що загрожують життю хворого (значно збільшені мигдалини, лімфовузли).

5. Лейкоцитоз.

Показання для застосування – гіперлейкоцитоз та гіпертромбоцитоз. Лікувальний ефект – зменшення маси лейкоцитів.

6. Спленектомія.

Показання для застосування – розрив або загроза розриву селезінки, інфаркт селезінки, значні розміри селезінки, гіперспленізм (панцитопенія внаслідок накопичення клітин в селезінці та їх підвищеного розпаду), важкі гемолітичні кризи.

7. Симптоматична терапія.

Проводиться дезінтоксикація, лікування анемії, тромбоцитопенії, інфекційних ускладнень.

8. Трансплантація кісткового мозку.

Профілактика хронічного мієлолейкозу.

Профілактика хронічного мієлолейкозу полягає у запобіганні впливу на організм людини іонізуючої радіації. Невизначеність інших вірогідних етіологічних факторів не дозволяє забезпечити надійну профілактику цього захворювання.

Прогноз при хронічному мієлолейкозі.

При хронічному мієлолейкозі прогноз залежить від фази захворювання. У термінальній фазі прогноз для життя, працездатності та одужання несприятливий.

Інші хронічні лейкемії мієлогенного походження.

Хронічний моноцитарний лейкоз – це пухлинне мієлопроліферативне захворювання при якому збільшується вміст клітин моноцитарного ряду у периферичній крові та кістковому мозку. Клінічні дані схожі з даними при хронічному мієлолейкозі. Основні лабораторні діагностичні відмінності цього захворювання:

- значний моноцитоз у периферичній крові та кістковому мозку;
- високий вміст лізоциму в крові та сечі.

Лікування: застосовується програма терапії хронічного мієлолейкозу.

Хронічний мієломоноцитарний лейкоз – це пухлинне мієлопроліферативне захворювання при якому збільшується вміст клітин мієлоцитарного і моноцитарного рядів у периферичній крові та кістковому мозку. За клінічними характеристиками нагадує хронічний моноцитарний лейкоз.

Лікування: застосовується програма терапії хронічного мієлолейкозу.

Ідіопатичний мієлофіброз – це пухлинне мієлопроліферативне захворювання, що характеризується трьох паростковою мієлоїдною проліферацією, фіброзом кісткового мозку, екстрamedулярним гемопоезом та лейкоеритробластичною картиною крові. Клінічні прояви цього захворювання включають спленомегалію, гепатомегалію, болі у кістках та животі, тромбози різної локалізації. При рентгенологічному дослідженні виявляються ознаки остеомієлосклерозу (ущільнення кісток, навіть трубочастих). З числа лабораторних даних характерні:

- лейкоеритробластична реакція (наявність в периферичній крові еритробластів та незрілих лейкоцитів);
- при трепанобіопсії крила клубової кістки – ознаки мієлофіброзу (зниження клітинності кісткового мозку <30%).

Лікування: застосовується програма терапії хронічного мієлолейкозу.

Есенціальний тромбоцитоз – мієлопроліферативне захворювання, що характеризується значним підвищенням вмісту тромбоцитів в крові. Для клінічної картини характерні тромботичні оклюзії судин, пекучі болі в кінцівках (еритромелалгія), цереброваскулярна ішемія, патологія вагітності, геморагічний синдром (за рахунок ДВС-синдрому). Основні лабораторні критерії:

- збільшення мегакаріоцитів у кістковому мозку;
- збільшення тромбоцитів у периферичній крові.

Лікування: застосовується програма терапії хронічного мієлолейкозу. При тромбозах призначаються антиагреганти:

- пентоксифілін «Трентал» 2% розчин 5 мл у 200 мл 5% розчину глюкози в/в краплинно;
- дипиридамола 0,5% розчин 2 мл в/м або в/в;
- клопідогрел 1 табл. (75 мг) усередину 1 раз на добу.

Істинна поліцитемія (еритремія) – це мієлопроліферативне захворювання, що характеризується проліферацією переважно еритроцитів, а також гранулоцитів та мегакаріоцитів. Особливості клінічної картини включають червоний колір шкіри, ін'єкцію склер, еритромелалгію, спленомегалію, тромбози різної локалізації. З числа лабораторних даних для цього захворювання характерні:

- збільшення рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів;
- при трепанобіопсії кісткового мозку – гіперплазія усіх кровотворних паростків (панмієлоз);
- збільшення концентрації сечової кислоти в крові;
- концентрація еритропоєтину в крові та сечі знижено (на відміну від симптоматичних еритроцитозів).

Лікування: Застосовуються кровопускання, еритроферез, програма терапії цитостатиками, як при хронічному мієлолейкозі, а також симптоматична терапія.

Мієлодиспластичний синдром – це клональне захворювання, яке характеризується підвищеною проліферацією і порушенням дозрівання гемопоетичних клітин, що сприяє розвитку лейкозів (за виключенням лімфобластного лейкозу). Клінічні прояви малоспецифічні – загальна слабкість, задишка при фізичних навантаженнях, блідість, можливі спленомегалія та геморагічні явища. Серед лабораторних даних характерними діагностичними критеріями є:

- рефрактерна анемія (низький вміст в крові ретикулоцитів, відсутність ефекту від лікування препаратами заліза та вітаміном В₁₂);
- дизеритропоез (анізоцитоз, пойкилоцитоз, поліхромазія);
- дизгранулоцитопоез (гіперсегментація ядер, зменшення специфічної зернистості),
- дизтромбоцитопоез (поява мікромегакаріоцитів та мегакаріоцитів з великою кількістю ядер);
- підвищення концентрації заліза та вітаміну В₁₂ в плазмі крові.

Лікування: радикальний метод лікування – трансплантація кісткового мозку. Паліативні методи: трансфузії еритроцитарної маси та тромбоцитарної маси, гормональні та цитостатичні препарати.

ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ.

Хронічний лімфолейкоз – це лейкоз з ураженням лімфоцитарного паростку, який характеризується тим, що морфологічним субстратом пухлини є зрілі, але функціонально неповноцільні лімфоцити. В-клітинний варіант хронічного лімфолейкозу зустрічається в 95% випадків, Т-клітинний варіант – відповідно в 5% випадків.

Загальні відомості про лімфоцитопоез.

➤ Лімфоцитопоез відбувається по двом напрямкам (формування В- і Т-лімфоцитів):

1. Формування В-лімфоцитів здійснюється в два етапи:

Антигеннезалежне визрівання: поліпотентна стовбурова клітина → загальна клітина попередниця лімфопоезу → клітина попередниця В-лімфоцитів → В-лімфобласт → В-пролімфоцит → В-лімфоцит;

Антигензалежна диференціювання: В-лімфоцит → В-імунобласт (плазмобласт) →проплазмацит →плазмацит.

2. Формування Т-лімфоцитів також здійснюється в два етапи:

Антигеннезалежне визрівання: поліпотентна стовбурова клітина → загальна клітина попередниця лімфопоезу → клітина попередниця Т-лімфоцитів →Т-лімфобласт →Т-пролімфоцит →Т-лімфоцит.

Антигензалежна диференціювання → Т-лімфоцит → Т-імунобласт → активований Т-лімфоцит.

➤ В-лімфоцити та Т-лімфоцити розселяються по лімфовузлам, селезінці, лімфоїдній системі слизових оболонок.

➤ Зустріч лімфоцитів за антигенами відбувається в лімфоїдній тканині.

- Активовані Т-лімфоцити розділяються на три функціональні групи: Т-хелпери, Т-супресори, Т-кілери.
- Т-лімфоцити, які спрямовані проти антигенів власного організму, елімінуються «вибраковуюються» в тимусі.
- Імунна реакція В-лімфоциту на антиген можлива лише за умови стимуляції (виділення інтерлейкінів) з боку Т-хелпера.
- Плазмацити (тобто В-лімфоцити після стимуляції антигеном) секретують у довколишнє середовище специфічні імуноглобуліни (антитіла).

Етіологія хронічного лімфолейкозу.

На теперішній час у якості етіологічних факторів хронічного лімфолейкозу розглядаються ретровіруси та генетична схильність.

Патогенез хронічного лімфолейкозу.

Під впливом етіологічних факторів виникають різноманітні мутації у клітинах-попередницях В- або Т-лімфоцитів. Патологічний клон лімфоцитів у подальшому розвивається за законами пухлинної прогресії, втім, повільніше ніж при гострому лейкозі. Лімфоцити при хронічному лімфолейкозі є функціонально незрілими – характерно зниження синтезу імуноглобулінів.

Клінічна картина хронічного лімфолейкозу.

Початковий період: скарги – частіше відсутні, іноді турбує загальна слабкість, пітливість, часті «простудні» захворювання, об'єктивно – невелике, безболісне збільшення лімфовузлів (у першу чергу збільшуються шийні, потім – пахові, пізніше – інші групи).

Період виразних клінічних проявів: скарги – на виразну загальну слабкість, зниження працездатності, значну пітливість, особливо вночі, схуднення, підвищення температури тіла, збільшення лімфовузлів, об'єктивно – генералізоване збільшення лімфовузлів, неспецифічні ураження шкіри (герпес, ексfolіативна еритродермія, кропивниця, нейродерміт, грибкові захворювання), збільшення селезінки та печінки. Лейкемічна інфільтрація може викликати неспецифічні зміни з боку різноманітних органів і систем.

Термінальна стадія: різке прогресуюче погіршення загального стану хворого, що супроводжується анемією, інтоксикацією та виснаженням. Характерний розвиток тяжких ускладнень: генералізована інфекція, ниркова недостатність, нейролейкемія, кардіопатія, дихальна недостатність, бластний криз.

Лабораторні дані при хронічному лімфолейкозі.

1. Початковий період.

Загальний аналіз крові:

- Лейкоцитоз до $50 \times 10^9 / \text{л}$;

- Лімфоцитоз 60-80%.
- 2. Період виразних клінічних проявів.**

Загальний аналіз крові:

- Лейкоцитоз до $50-200 \times 10^9/\text{л}$;
- Лімфоцити 80-90%;
- Клітини Боткіна-Гумпрехта (напівзруйновані ядра лімфоцитів у мазку крові);
- Нормохромна нормоцитарна анемія;
- Тромбоцитопенія;
- Збільшена ШОЕ.

Мієлограма: збільшена кількість лімфоцитів (>30% від загальної кількості мієлокаріоцитів).

Біохімічний аналіз крові: гіпогаммаглобулінемія, підвищення АСТ та АЛТ, підвищення прямого і непрямого білірубіну

Загальний аналіз сечі: протеїнурія, мікрогематурія.

Імунологічний аналіз: збільшення зрілих В-лімфоцитів, зниження імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG).

Цитохімічне дослідження: збільшення вмісту гранул глікогену у лімфоцитах периферичної крові та кісткового мозку.

Цитогенетичне дослідження: у 65% хворих виявляються різноманітні хромосомні аномалії.

Пункція лімфовузлів або селезінки: застосовується лише в складних диференційно-діагностичних випадках.

3. Термінальна стадія.

- Тяжка анемія;
- Можливе збільшення бластів >30% в периферичній крові або в кістковому мозку (бластний криз).

Інструментальні дослідження при хронічному лімфолейкозі.

УЗД або комп'ютерна томографія (при труднощах у візуалізації органів): ознаки збільшення селезінки, печінки та лімфатичних вузлів у черевній порожнині.

Клінічні варіанти хронічного лімфолейкозу.

1. Типовий (доброякісний) варіант - характеризується тривалим початковим періодом.
2. Волосатоклітинний лейкоз - характеризується наявністю лімфоцитів з ворсинчастими виступами цитоплазми, перебіг захворювання повільно прогресуючий.
3. Пролімфоцитарний (морфологічно атипичний) варіант - характеризуються наявністю великих зернистих лімфоцитів, перебіг захворювання швидкопрогресуючий.
4. Т-клітинний варіант - субстратом пухлини є Т-лімфоцити, характерні часті ураження шкіри та агресивний перебіг захворювання.

5. Селезінкова форма - характерна значна спленомегалія.
6. Кістково мозковий варіант - характерна панцитопенія внаслідок значної інфільтрації кісткового мозку лімфоцитами.
7. Пухлинний варіант – характерне значне збільшення лімфовузлів.

Диференційна діагностика при хронічному лімфолейкозі.

1. Лімфоми.
2. Лімфогранулематоз.
3. Лейкемоїдні реакції лімфоцитарного типу.
4. Гострий лейкоз.

Ускладнення при хронічному лімфолейкозі.

Ускладненнями хронічного лімфолейкозу є бластний криз з розвитком лейкемічної інфільтрації органів та грубим порушенням їх функцій, трансформація у більш злоякісні лімфопрліферативні захворювання (гострий лейкоз, мієломна хвороба, лімфосаркому). Різке порушення гуморального імунітету призводить до тяжких інфекційних ускладнень.

Лікування хронічного лімфолейкозу.

1. Лікувальний режим.

Збалансоване харчування, раціональний режим праці та відпочинку, санація вогнищ хронічної інфекції.

2. Цитостатична терапія.

Ранній початок лікування цитостатиками не збільшує тривалість життя. Тому, лікування починається у період виразних клінічних проявів.

Монотерапія.

Препарат вибору – флударабін «Флудара» (50 мг у флаконі) 25 мг/м² 1 раз на добу в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в краплинно;

Традиційний препарат для лікування – хлорамбуцил «Лейкеран» по 2 табл. 1-3 рази на добу всередину.

Поліхіміотерапія.

Схема ЦВП:

- циклофосфамід (400 мг/м² на добу), вінкрисин (1,5 мг/м² на добу), преднізолон (40 мг на добу).

Схема ЦВАМП:

- циклофосфамід (240 мг/м² на добу), метотрексат (12 мг/м² на добу), вінкрисин (1,5 мг/м² на добу), 6-меркаптопурин (60 мг/кг на добу), преднізолон (60 мг на добу).

3. Лікувальний лімфоцитаферез.

4. Променева терапія.

5. Спленектомія.

6. Лікування глюкокортикоїдами.

Показання для лікування глюкокортикоїдами: аутоімунна гемолітична анемія; значне збільшення лімфовузлів, печінки та селезінки; цитопенія внаслідок цитостатичного лікування. Застосовується преднізолон 60-120 мг.

7. Лікування інфекційних ускладнень.

Застосовуються антибіотики широкого спектру дії, імуноглобулін.

Профілактика хронічного лімфолейкозу.

Профілактика хронічного лімфолейкозу полягає у проведенні роботи з медико-генетичних консультацій в сім'ях, де були зареєстровані випадки лейкозів, а також у запобіганні виникнення інфекційно-запальних процесів.

Прогноз при хронічному лімфолейкозі.

Хронічний лімфолейкоз у більшості випадках має доброякісний перебіг і тривалий початковий період. Тому протягом багатьох років прогноз для життя і працездатності – сприятливий. Втім, в термінальній стадії прогноз безперечно несприятливий

Контроль початкового рівня знань

1. Яка середня тривалість життя гранулоцитів?

- А. від 1 до 3 годин.
- Б. від 12 годин до 10 днів.
- В. від 100 до 130 днів.
- Г. від 6 місяців до 1 року.
- Д. від 1 року до 3 років.

2. Що відноситься до центральних органів гемопоезу?

- А. кістковий мозок і лімфовузли.
- Б. головний і спинний мозок.
- В. кістковий мозок і тимус.
- Г. селезінка і печінка.
- Д. селезінка і лімфовузли.

3. В якому органі відбувається дозрівання та проліферація Т-лімфоцитів?

- А. тимус.
- Б. жовтий кістковий мозок.
- В. червоний кістковий мозок.
- Г. селезінка.
- Д. печінка.

4. В якому органі відбувається дозрівання та проліферація В-лімфоцитів?

- А. тимус.
- Б. жовтий кістковий мозок.
- В. червоний кістковий мозок.
- Г. селезінка.
- Д. печінка.

5. Які з клітин належать до агранулоцитів (незернистих лейкоцитів)?

- А. лімфоцити, моноцити.
- Б. ретикулоцити, еритроцити.
- В. мегакаріоцити, тромбоцити.
- Г. нейтрофіли, еозинофіли, базофіли.
- Д. фібробласти, остеобласти.

6. Які з клітин належать до гранулоцитів (зернистих лейкоцитів)?

- А. лімфоцити, моноцити.
- Б. ретикулоцити, еритроцити.
- В. мегакаріоцити, тромбоцити.
- Г. нейтрофіли, еозинофіли, базофіли.
- Д. фібробласти, остеобласти.

7. Яка основна функція В-лімфоцитів?

- А. гемостатична.
- Б. транспортування кисню.
- В. синтез цитокінів.
- Г. фагоцитарна.
- Д. синтез антитіл.

8. Яка основна функція гранулоцитів?

- А. гемостатична.
- Б. транспортування кисню.
- В. синтез цитокінів.
- Г. фагоцитарна.
- Д. синтез антитіл.

9. Які клітини кісткового мозку називаються бластами?

- А. поліпотентні стовбурові клітини.
- Б. колонієутворюючі одиниці, здатні диференціюватися у кількох напрямках.
- В. диференційовані зрілі клітини.
- Г. дозріваючі клітини, які вже мають морфологічні відмінності.
- Д. незрілі клітини, які не мають морфологічних відмінностей, але здатні диференціюватися в одному напрямку.

10. Які регуляторні речовини синтезуються мікрооточенням гемопоетичних клітин?

- А. стероїдні гормони
- Б. колонієстимулюючі фактори.
- В. ацетилхолін.
- Г. фактори гемокоагуляції.
- Д. вітаміни.

Контроль кінцевого рівня знань

1. Наступні етіологічні фактори сприяють виникненню гострих лейкемій, крім одного?

- А. часті оперативні втручання.
- Б. іонізуюча радіація.
- В. ретровірусна інфекція.
- Г. генетичні дефекти та хромосомні аномалії.
- Д. хімічні речовини.

2. Для гіперпластичного синдрому при гострій лейкемії характерно все, крім одного:

- А. збільшення лімфовузлів.
- Б. нейролейкоз.
- В. блідість шкіри.
- Г. поява лейкемідів.
- Д. гепатоспленомегалія.

3. Які показники характерні для бластного кризу?

- А. кількість бластів в периферичній крові або в кістковому мозку $>30\%$.
- Б. наявність в периферичній крові проміжних форм формених елементів.
- В. бласти в периферичній крові відсутні.
- Г. кількість бластів в кістковому мозку $<5\%$.
- Д. агранулоцитоз.

4. Що таке феномен «лейкемічного провалля»?

- А. наявність в периферичній крові бластних клітин, проміжних клітин та диференційованих клітин.
- Б. наявність в периферичній крові проміжних клітин та диференційованих клітин, при відсутності бластних клітин.
- В. наявність в периферичній крові бластних клітин та диференційованих клітин, при відсутності проміжних клітин.
- Г. наявність в периферичній крові бластних клітин та проміжних клітин, при відсутності диференційованих клітин.
- Д. наявність в периферичній крові диференційованих клітин, при відсутності проміжних та бластних клітин.

5. Чим зумовлений інтоксикаційний синдром при лейкеміях?

- А. внутрішкірними крововиливами.
- Б. збільшенням печінки та селезінки.
- В. розвитком ниркової недостатності.
- Г. зменшенням кількості еритроцитів.
- Д. підвищеним розпадом лейкозних клітин.

6. До числа протипоказань до трансплантації кісткового мозку відноситься все, крім одного:

- А. гострий лейкоз.
- Б. вік старше 50 років.
- В. інфекційні захворювання.
- Г. систолічна дисфункція серця.
- Д. важкий соматичний стан.

7. Які клітини є морфологічним субстратом пухлини при хронічному мієлолейкозі?

- А. еритроцити.
- Б. гранулоцити.
- В. моноцити.
- Г. лімфоцити.
- Д. тромбоцити.

8. Який препарат застосовується для запобігання розвитку сечокам'яної хвороби при синдромі бластного лізису?

- А. флударабін.
- Б. іматиніб.
- В. α_2 -інтерферон.
- Г. алопуринол.
- Д. преднізолон.

9. Що є показанням для проведення променевої терапії при лейкоміях?

- А. екстремедулярні пухлинні утворення.
- Б. нейролейкоз.
- В. інфекційно-запальні ускладнення.
- Г. анемія.
- Д. гіпертермія.

10. Кількість яких клітин збільшується при хронічному лімфолейкозі?

- А. тромбоцитів.
- Б. гранулоцитів.
- В. моноцитів.
- Г. еритроцитів.
- Д. лімфоцитів.

Ситуаційні задачі.

№1

Хворий 27-ми років, близько року відмічає втому, пітливість, важкість у лівому підребер'ї, особливо після приймання їжі. Об'єктивно: збільшення селезінки, печінки. У крові: еритроцити - $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін - 100 г/л, КП - 0,87, лейкоцити - $112 \times 10^9/\text{л}$, бласти - 7%, еозинофіли - 5%, мієлоцити - 15%,

юні гранулоцити - 16%, паличкоядерні - 10%, сегментоядерні - 45%, лімфоцити - 2%, моноцити - 0%, ретикулоцити - 0,3%, тромбоцити – 420×10^9 /л, ШОЕ- 25 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз?

- А. Істинна поліцитемія
- Б. Цироз печінки
- В. Хронічний лімфолейкоз
- Г. Гострий лейкоз
- Д. Хронічний мієлолейкоз

№2.

Хворий 20-ти років пройшов курс поліхіміотерапії з приводу гострого лімфобластного лейкозу. Яка морфологічна картина крові може свідчити про настання повної клініко-гематологічної ремісії?

- А. Вміст бластних клітин до 15%
- Б. Вміст бластних клітин до 1%
- В. Вміст бластних клітин до 10%
- Г. Вміст бластних клітин до 5%
- Д. Відсутність бластних клітин

№3

Хворий 50 років скаржиться на легку стомлюваність, зниження апетиту, нічну пітливість, дискомфорт у животі, втрату маси тіла. Об'єктивно: блідість шкіри, гепатоспленомегалія, у периферичній крові – значний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, базофільно-еозинофільна асоціація, анемія, тромбоцитопенія. Який з наведених нижче результатів обстеження хворого підтверджує попередній діагноз хронічного мієлолейкозу?

- А. Наявність філадельфійської хромосоми
- Б. Тіні Боткіна - Гумпрехта
- В. Підвищений рівень лужної фосфатази
- Г. Знижений рівень ціанкобаламіну
- Д. Тотальна трипаросткова гіпоплазія кісткового мозку з мегакаріоцитозом

№4

У жінки 52 років спостерігається слабкість, підвищена пітливість, збільшення шийних лімфатичних вузлів впродовж місяця. В анамнезі – часті “простудні захворювання”. Температура – $37,5^{\circ}\text{C}$. Праворуч пальпуються два шийних лімфовузла розмірами 1×2 см та $1 \times 1,5$ см, не болючі при пальпації, не спаяні між собою та з навколишніми тканинами, щільно-еластичної консистенції. Виявлений лейкоцитоз 34×10^9 /л, лімфоцити складають 68%, пролімфоцити – 6%. ШОЕ - 19 мм/год. Знайдені клітини лейколізу (тіні Боткіна-Гумпрехта). Мієлограма – 38% лімфоцитів. Який з наступних діагнозів є найбільш вірогідним?

- А. Хронічний лімфолейкоз

- Б. Лімфома
- В. Регіональний лімфаденіт
- Г. Гострий лімфолейкоз
- Д. Лімфогранулематоз

№5

Хвора 56 років помітила збільшення шийних лімфовузлів, загальну слабкість, задишку при фізичному навантаженні, кашель. Об'єктивно: збільшення шийних та пахвових лімфовузлів, печінки, селезінки. АТ – 140/80 мм. рт. ст. Аналіз крові: еритроцити – $2,5 \times 10^{12}$ /л; гемоглобін – 106 г/л; лейкоцити – 77×10^9 /л; еозінофіли – 1%; паличкоядерні – 2%; сегментоядерні – 19%; лімфоцити – 78%; ШОЕ – 40 мм/год. Який найбільш ймовірний діагноз в цьому випадку?

- А. Гострий лімфолейкоз
- Б. Хронічний лімфолейкоз
- В. Туберкульоз легень
- Г. Інфекційний мононуклеоз
- Д. Рак легенів

№6

Хворий 49 років скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, головні болі, пекучі болі в кінцівках, відчуття дискомфорту лівому підребер'ї. Самопочуття погіршилося приблизно 2 місяці тому. Об'єктивно: шкіра обличчя червоного кольору, гіперемія склер, печінка та селезінка збільшені, пульс 92/хв., АТ – 166/100 мм рт. ст. В аналізі крові: гемоглобін 210 г/л, еритроцити – $6,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – 13×10^9 /л, тромбоцити – 960×10^9 /л. Який найбільш ймовірний діагноз в цьому випадку?

- А. Хронічний мієлолейкоз.
- Б. Ідіопатичний мієлофіброз.
- В. Гіпопластична анемія.
- Г. Ессенціальний тромбоцитоз.
- Д. Істинна поліцитемія.

№7

Хвора 18 років скаржиться на загальну слабкість, підвищену стомлюваність, періодичні носові кровотечі, пітливість у нічний час, підвищення температури тіла до 39°C , болі у кінцівках. Хворіє близько одного місяця. Об'єктивно: шкіра бліда, язик сухий, вкритий жовтуватим налітом. Визначається болісність при перкусії грудини. Пальпуються безболісні шийні та пахвові лімфовузли близько 1 см у діаметрі Пульс – 112/хв., ритмічний. Живіт м'який, помірно болючий в епігастрії. Аналіз крові: еритроцити – $3,1 \times 10^{12}$ /л; гемоглобін – 98 г/л, КП – 0,95, лейкоцити $4,8 \times 10^9$ /л; бластні клітини 22%, еозінофіли 0%, базофіли – 0%, нейтрофіли – 46%, моноцити – 4%, лімфоцити – 28%, тромбоцити – 118×10^9 /л. Діагноз?

- А. Гіпопластична анемія.

- Б. Хронічний лімфолейкоз.
- В. Гострий лімфолейкоз.
- Г. Хронічний мієлолейкоз.
- Д. Гострий мієлолейкоз.

№8

Хворий, 22 років, скаржиться на епізодичну появу відчуття стомлюваності при фізичних навантаженнях, загалом почуває себе добре. При об'єктивному дослідженні виявлено незначне збільшення периферичних лімфовузлів. Після поглибленого клініко-лабораторного обстеження було встановлено діагноз – хронічний лімфолейкоз. Визначте оптимальну стратегію ведення хворого?

- А. Застосування променевої терапії
- Б. Монотерапія цитостатичним препаратом
- В. Поліхіміотерапія
- Г. Динамічне спостереження
- Д. Трансплантація кісткового мозку

№9

Хворий, 67 років, страждає на хронічний мієлолейкоз. На момент обстеження скаржиться на загальну слабкість, відчуття важкості у лівому підребер'ї. Об'єктивно: пульс – 78/хв., АТ – 150/90 мм рт. ст., температура тіла 37°C, пальпується нижній полюс селезінки. Аналіз крові: еритроцити - $3,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 104 г/л, кольоровий показник - 0,94, лейкоцити $63 \times 10^9/л$, еозинофіли - 6%, базофіли – 5%, паличкоядерні - 8%, сегментоядерні - 71%, лімфоцити - 18%, моноцити - 2%, тромбоцити – $448 \times 10^9/л$, ШОЕ - 16 мм/год. Який препарат доцільно застосовувати для монотерапії?

- А. Вінкристин.
- Б. Флударабін.
- В. Іматиніб.
- Г. Преднізолон.
- Д. Циклофосфамід.

№10

Хвора, 44 років, страждає на хронічний лімфолейкоз. Скаржиться на значну загальну слабкість, задишку, біль у лівому підребер'ї. Об'єктивно: жовтяничність шкіри та слизових оболонок, пульс – 108/хв., АТ – 90/60, генералізоване збільшення лімфовузлів, значне збільшення селезінки. Аналіз крові: еритроцити - $2,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 86 г/л, кольоровий показник - 1,03, еозинофіли – 1 %, паличкоядерні - 1%, сегментоядерні - 26%, лімфоцити - 69%, моноцити - 3%, тромбоцити $106 \times 10^9/л$, ШОЕ - 28 мм/год. Загальний білірубін – 65 мкмоль/л. Проба Кумбса позитивна. Який препарат слід назначити в комплексі лікування для зменшення ознак аутоімунної анемії та спленомегалії?

- А. Вітамін В₁₂

- Б. Преднізолон
- В. Фолієва кислота
- Г. α_2 -інтерферон
- Д. Тардиферон

№11

Хвора, 59 років, страждає на хронічний мієлолейкоз. Протягом останнього тижня загальний стан хворої значно погіршився. З'явилися скарги на різку загальну слабкість, задишку при мінімальному фізичному навантаженні, головний біль, болі у попереку та суглобах. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, пульс – 112/хв., АТ – 90/50 мм рт. ст., температура тіла 39,2°C, гепатоспленомегалія, АТ - 110/70 мм рт.ст., пульс - 90 уд./хв. Аналіз крові: еритроцити - $2,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 69 г/л, кольоровий показник - 0,94, лейкоцити - $198 \times 10^9/л$, бласти – 38% еозинофіли – 4%, базофіли – 9%, паличноядерні – 0%, сегментоядерні – 37%, лімфоцити – 11%, моноцити – 1%, тромбоцити – $127 \times 10^9/л$, ШОС – 49 мм/год. Яку терапевтичну стратегію слід застосовувати в даному випадку?

- А. Застосування променевої терапії
- Б. Монотерапія цитостатичним препаратом
- В. Поліхіміотерапія
- Г. Динамічне спостереження
- Д. Трансплантація кісткового мозку

№12

Хвора, 54 років, потрапила в клініку зі скаргами на повторну носову кровотечу. В анамнезі – гіпертонічна хвороба протягом останніх 5 років. Після вимірювання артеріального тиску, в місці накладення манжети миттєво утворився внутрішкірний крововилив. Пульс 104/хв., АТ – 140/80 мм рт. ст. Аналіз крові: еритроцити - $3,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 109 г/л, кольоровий показник - 0,96, лейкоцити - $3,9 \times 10^9/л$, бласти – 16%, еозинофіли – 0%, базофіли -0%, нейтрофіли – 45%, лімфоцити – 33%, моноцити – 6%, тромбоцити – $169 \times 10^9/л$, ШОЕ - 33 мм/год. Ваш діагноз?

- А. Гострий лейкоз
- Б. Геморагічний діатез
- В. Гемолітична анемія
- Г. Хронічний лімфолейкоз
- Д. Хронічний мієлолейкоз

№13

Хворий 55 років, страждає хронічним мієлолейкозом. Тривалий час на фоні цитостатичної терапії почував себе задовільно. Протягом останніх 5 днів з'явилися болі в лівому підреб'ї з ірадіацією у поперек, які посилюються при глибокому диханні. За даними УЗД селезінка збільшена, є ознаки інфаркту селезінки. Який метод є оптимальним для лікування даного ускладнення?

- А. Плазмаферез
- Б. Лікування глюкокортикоїдами
- В. Поліхіміотерапія
- Г. Опромінення селезінки
- Д. Спленектомія

№14

У хворої, 27 років, було діагностовано гострий лейкоз. Після 3 тижнів поліхіміотерапії стан пацієнтки погіршився: почалося інтенсивне випадіння волос, збільшилася температура тіла до 39,5°C, з'явилися жовтяниця та вздуття животу. Відбулися зміни в загальному аналізі крові – розвилися лейкопенія, агранулоцитоз та тромбоцитопенія. В посіві крові – бактеріємія. Які терапевтичні заходи доцільно застосувати у зв'язку з наявністю ознак цитостатичної хвороби?

- А. Провести курс променевої терапії
- Б. Терміново виконати спленектомію
- В. Скасувати цитостатики, призначити антибіотики.
- Г. Замінити поліхіміотерапію на монотерапію цитостатиком
- Д. Провести пересадку кісткового мозку

№15

Хворий 35 р., скаржиться на загальну слабкість, задишку при помірних фізичних навантаженнях. Об'єктивно: шкіра бліда, пульс 84/хв, АТ – 100/60 мм рт. ст. В крові: еритроцити – $2,9 \times 10^{12}/л$; гемоглобін – 86 г/л; кольоровий показник – 0,89; лейкоцити – $4,9 \times 10^9/л$, еозинофіли – 2%, базофіли – 1%, нейтрофіли 62%, лімфоцити – 29%, моноцити – 6% тромбоцити – $196 \times 10^9/л$, ШОЕ - 12 мм/год, анізоцитоз, пойкилоцитоз, гіперсегментація ядер нейтрофілів, багатоядерні мегакаріоцити. Сироваткове залізо – 34 мкмоль/л. Спроби лікування вітаміном В₁₂ та препаратами заліза не призвели до покращення стану пацієнта. Який діагноз є найбільш імовірним?

- А. Гострий еритромієлоз
- Б. Есенціальний тромбоцитоз
- В. Волосатоклітинний лейкоз
- Г. Мієлодиспластичний синдром
- Д. Гострий лейкоз

Контрольні запитання.

1. Дати визначення лейкемії.
2. Дати визначення гострої лейкемії.
3. Навести морфологічну (FAB) класифікацію гострих лейкозів.
4. Навести перелік етіологічних факторів гострих лейкозів.
5. Охарактеризувати основні патогенетичні механізми розвитку лейкозів.
6. Визначити основні клінічні синдроми при гострих лейкеміях.

7. Визначити клінічні особливості лімфобластного та нелімфобластного лейкозів.
8. Навести перелік лабораторних діагностичних критеріїв гострих лейкемій.
9. Навести перелік захворювань, з яким слід проводити диференційну діагностику при гострих лейкеміях.
10. Визначити програму лікування гострих лейкемій.
11. Дати характеристику заходам профілактики та визначити прогноз при гострих лейкеміях.
12. Дати визначення хронічному мієлолейкозу.
13. Охарактеризувати етіологію та патогенез хронічного мієлолейкозу.
14. Описати клінічні прояви хронічного мієлолейкозу на різних стадіях розвитку захворювання.
15. Навести характеристику лабораторних даних та результатів інструментальних досліджень при хронічному мієлолейкозі.
16. Визначити клінічні особливості атипічного варіанту хронічного мієлолейкозу.
17. Навести перелік захворювань, з яким слід проводити диференційну діагностику при хронічному мієлолейкозі.
18. Визначити програму лікування хронічного мієлолейкозу.
19. Дати характеристику заходам профілактики та визначити прогноз при хронічному мієлолейкозі.
20. Дати визначення хронічному лімфолейкозу.
21. Охарактеризувати етіологію та патогенез хронічного лімфолейкозу.
22. Описати клінічні прояви хронічного лімфолейкозу на різних стадіях розвитку захворювання.
23. Навести характеристику лабораторних даних та результатів інструментальних досліджень при хронічному лімфолейкозі.
24. Визначити особливості різних клінічних варіантів хронічного лімфолейкозу.
25. Навести перелік захворювань, з яким слід проводити диференційну діагностику при хронічному лімфолейкозі.
26. Визначити програму лікування хронічного лімфолейкозу.
27. Дати характеристику заходам профілактики та визначити прогноз при хронічному лімфолейкозі.

Матеріали, що рекомендовані для самопідготовки.

1. Хворостінка В.М., Моїсеєнко Т.А., Журавльова Л.В. Факультетська терапія: Учбовий посібник / За ред. проф. В.М. Хворостінки. - Х.: Факт, 2003. – 888 с.
2. Огороков А.Н. Диагностика заболеваний внутренних органов: Т. 4. Диагностика болезней системы крови. – М.: Мед. лит., 2006. – 512 с.
3. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Практическое руководство: в 3 т. Т. 3. Кн. 2. – Мн.: Выш. шк., Витебск: Белмедкніга, 1997. – 480 с.

4. Ш.М. Ганджа, В.М. Коваленко, Н.М. Шуба та ін. Внутрішні хвороби. К.: Здоров'я, 2002. – 992 с.
5. Гематологія: новейший справочник. /Под общ. ред. К.М. Абдулкадырова – М: Изд-во Эксмо, 2004. – 928 с.
6. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
7. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Лечение острых лейкозов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 224 с.
8. Гайдукова С.М., Виговська Я.І., Третяк Н.М. та ін. Гематологія і трансфузіологія: Підруч. для студ. мед. ун-тів і лікарів / Під. ред. С.М.Гайдукової. - К.: ВПЦ "Три крапки", 2001. - 747 с.
9. ABC of haematology /Editor Provan D. - BMJ Books, 2003. – 75 p.
10. Chisholm-Burns M.A., Wells B.G., Schwinghammer T.L. et al. Pharmacotherapy principles & practice. - The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008. – 1671 p.
11. Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S. et al. Harrison's principles of internal medicine: 16th edition. - The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008. – 2783 p.