

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>	Лімфоми та мієломна хвороба
<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 № 28 «Лімфоми та мієломна хвороба»

Актуальність

Захворюваність лімфогранулематозом (лімфомою Ходжкіна) складає 3-4 нових випадків на 100000 населення на рік. Приблизно 7500 нових випадків лімфоми Ходжкіна діагностується щорічно в США й приблизно 1400 смертей щорічно пов'язано із цим захворюванням. Частіше захворювання спостерігається в США, рідше – в Японії. Перший пік захворюваності припадає на 20-30 років, другий пік – після 50 років. Представники чорної раси хворіють рідше, ніж представники білої. Чоловіки складають 60-70% від усіх хворих на лімфогранулематоз.

Захворюваність неходжкінськими лімфомами складає 19 випадків на 100000 населення в чоловіків та 12 випадків на 100000 населення в жінок. Приблизно 55000 нових випадків неходжкінських лімфом діагностується щорічно в США й приблизно 20000 смертей щорічно пов'язано із цим захворюванням. Пік захворюваності реєструється в пацієнтів старших за 65 років та у ВІЛ-інфікованих осіб у віці 20-40 років. Представники чорної раси хворіють рідше, ніж представники білої.

Захворюваність мієломною хворобою складає 2-4 випадки на 100000 населення на рік. Це складає 1-2% від усіх злоякісних новоутворень. Захворювання зустрічається майже однаково часто як у жінок, так і в чоловіків. Середній вік хворих – 68 років. Частіше захворювання зустрічається в афроамериканців, рідше – у азіатів.

Актуальність своєчасної діагностики та адекватного менеджменту лімфом та мієломної хвороби впливає з того, що ці захворювання характеризуються поліорганими порушеннями й серйозним прогнозом і мають, таким чином, несприятливі медико-соціальні наслідки.

Навчальні цілі:

- дати визначення лімфомам та мієломній хворобі;
- ознайомитись з етіологією та патогенезом різних видів лімфом та мієломної хвороби;
- ознайомитись із сучасними класифікаціями лімфом та мієломної хвороби;
- навчитись розпізнавати основні симптоми та синдроми при лімфомах та мієломній хворобі;
- ознайомитись з методами дослідження, які застосовуються для діагностики лімфом та мієломної хвороби; показаннями та протипоказаннями щодо їх проведення; методиками їх виконання; діагностичною цінністю кожного з них;

- навчитись самостійно трактувати результати проведених досліджень;
- навчитись розпізнавати окремі види лімфом та мієломної хвороби;
- навчитись призначати лікування при лімфомах та мієломній хворобі.

Що повинен знати студент?

- основні етіологічні фактори та патогенетичні механізми розвитку лімфом та мієломної хвороби;
- основні клінічні синдроми при лімфомах та мієломній хворобі;
- скарги та дані фізикального обстеження при лімфомах та мієломній хворобі;
- методи фізикального обстеження хворих на лімфоми та мієломну хворобу;
- діагностичну цінність клінічного аналізу крові та мієлограми при лімфомах та мієломній хворобі;
- діагностичне значення результатів гістологічного дослідження пунктату лімфовузлів при лімфомах;
- перелік додаткових інструментальних досліджень, які застосовуються для виявлення спленомегалії, гепатомегалії, збільшення внутрішніх лімфовузлів, плазмоклітинних інфільтратів у різних органах та тканинах;
- ускладнення при лімфомах та мієломній хворобі;
- особливості ведення хворих на лімфоми та мієломну хворобу;
- особливості лікування лімфом та мієломної хвороби (хіміотерапія, променева терапія, лікування глюкокортикоїдами, лікування α -інтерфероном, трансплантація кісткового мозку)
- профілактичні заходи для запобігання виникнення лімфом та мієломної хвороби.

Що студент повинен уміти?

- виділяти основні клінічні синдроми при лімфомах та мієломній хворобі;
- визначати програму обстеження хворих на лімфоми та мієломну хворобу;
- інтерпретувати результати лабораторних досліджень при лімфомах та мієломній хворобі;
- проводити диференціальну діагностику лімфом та мієломної хвороби;
- призначати лікування хворим на лімфом та мієломної хвороби;
- оцінювати прогноз у хворих на лімфом та мієломної хвороби.

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 й пальпація печінки та селезінки.

Зміст теми.

Лімфоми (лімфоцитом) – це зовнікстковомозкові пухлини, які виникають у лімфатичних вузлах, або лімфоїдній тканині інших органів та характеризуються локальним зростанням, а морфологічним субстратом цих пухлин є зрілі лімфоцити або лімфоцити та пролімфоцити.

Лімфоми є зрілоклітинними моноклональними лімфатичними пухлинами, які характеризуються доброякісним перебігом. Трансформація лімфом у лімфосаркоми відбувається рідко.

Лімфосаркоми – це зовнікстковомозкові злоякісні пухлини, які виникають у лімфатичних вузлах, або лімфоїдній тканині інших органів та характеризуються локальним зростанням, а морфологічним субстратом цих пухлин є лімфобласти або лімфобласти та пролімфобласти.

Лімфоми та лімфосаркоми можуть бути В- та Т-клітинними, а по характеру зростання виділяють нодулярні та дифузні форми.

Від лейкозів лімфоми й лімфосаркоми відрізняються тим, що на початкових етапах захворювання кістковий мозок не залучається до патологічного процесу.

Традиційно зовнікстковомозкові пухлини лімфоїдної тканини розділяються на хворобу Ходжкіна (лімфогранулематоз) та неходжкінські лімфоми.

Загальні відомості про будову й функцію лімфатичної системи.

- Лімфатична система – це сукупність судин, тканин та органів, яка служить джерелом імунокомпетентних клітин, фільтруючим комплексом, засобом транспорту жирів та інших речовин, а також дренажною системою, через яку тканинна рідина потрапляє в кров.
- Лімфовузли розташовуються на шляху лімфатичних судин іноді поодиночі, але частіше групами.
- Групи лімфовузлів звичайно розташовуються:
- у воротах внутрішніх органів (у коренях легенів, у бризжейці кишечника, у воротах печінки і селезінки і т.д.);
- у захищених та рухливих місцях, де рухи сприяють току лімфи через вузли (у підколінній ямці, у паху, у піхвовій западині, на шиї і т.д.);
- по ходу великих кровеносних судин тазу та черевної порожнини.
- Лімфатичний вузол покритий капсулою, від якої всередину відходять трабекули. Між трабекулами розташовується лімфоїдна тканина, яка утворює три ділянки: коркову речовину, паракортикальну зону, мозкову речовину.
- У корковій речовині містяться типові макрофаги, дендритні клітини (похідні від макрофагів), В-імунобласти, плазмобласти

- У паракортикальній зоні містяться Т-клітини (Т-хелпери, Т-кілери, Т-супесори)
- У мозковій речовині містяться ретикулярні клітини, плазмацити й макрофаги.
- Лімфоїдна система слизових оболонок включає:
 - Глоткове лімфоїдне кільце (кільце Пирогова) – міндалини язика, дві піднебінні міндалини, дві трубні міндалини, глоткову міндаліну.
 - У стінці тонкої кишки – одиночні (солітарні) лімфатичні фолікули, а також їх скупчення (пейєрові бляшки).
 - У стінці дихальних шляхів – лімфатичні вузлики та дифузну лімфоїдну тканину (бронхоасоційована лімфоїдна тканина).
- У лімфоїдній тканині виділяють 1) лімфатичні вузлики (фолікули), які є зоною В-лімфоцитів, 2) парафолікулярні скупчення лімфоїдної тканини, які є зоною Т-лімфоцитів.
- Зустріч лімфоцитів за антигенами відбувається в лімфоїдній тканині.
- Контакт елементів лімфоїдної тканини слизових оболонок з антигенами відбувається за посередництвом епітелію.

ЛІМФОМА ХОДЖКІНА

Лімфогранулематоз (хвороба Ходжкіна) – первинне пухлинне захворювання лімфатичної системи, яке характеризується гранулематозним розростанням із наявністю специфічних клітин Рід-Штернберга.

Лімфогранулематоз довгий час уважали лімфопроліферативним захворюванням, але на теперішній час доведене моноцитарне-макрофагальне походження захворювання.

Морфологічна класифікація лімфогранулематозу.

1. Варіант нодулярного склерозу (найпоширеніший - 75%).
2. Змішано-клітинний варіант.
3. Варіант із лімфоїдним виснаженням (найменш розповсюджений - менш 5%).
4. Варіант із великою кількістю лімфоцитів.
5. Нодулярний варіант із перевагою лімфоцитів.

Етіологія лімфогранулематозу.

Етіологія невідома. Існують припущення про участь у виникненні захворювання вірусів, іонізуючої радіації, аутоімунного процесу, генетичної схильності.

Патогенез лімфогранулематозу.

Основою захворювання є утворення поліморфноклітинних гранулем із розростанням фіброзних структур у лімфатичних вузлах та органах. Гранулема складається з лімфоцитів, ретикулоцитарних клітин, нейтрофілів,

еозинофілів, плазматичних клітин, клітин Ходжкіна, клітин Рід-Штернберга, фіброзної тканини.

Клітини Рід-Штернберга (у вітчизняній літературі – клітини Березовського-Штернберга) – крупні клітини з базофільною цитоплазмою та двома ядрами, які мають моноцитарне походження.

Клітини Ходжкіна – крупні одноядерні клітини з базофільною цитоплазмою.

Клінічна картина.

Початковий період.

Клінічні прояви захворювання різноманітні. Існує декілька варіантів початку захворювання.

Збільшення периферичних лімфатичних вузлів – спостерігається в 70% хворих. Збільшуються переважно шийно-надключичні лімфатичні вузли, рідше – пахвові, пахові. Збільшені лімфовузли рухливі, безболісні, щільноеластичні, не спаяні зі шкірою. Із часом можливе утворення конгломератів. Ознак інтоксикації немає.

Збільшення лімфатичних вузлів середстєння – спостерігається в 20% хворих. З'являються сухий кашель, задишка, набрякання шийних вен, збільшення шиї, болі за грудиною, венозна сітка на груді (ознаки «синдрому верхньої полої вени» внаслідок здавлення конгломератами медіастенальних лімфовузлів). Інтоксикація виникає одночасно із синдромом верхньої полої вени.

Збільшення парааортальних лімфатичних вузлів – спостерігається рідко, лише в окремих пацієнтів. Характерні болі в поперековій ділянці в нічний час, симптоми здавлення спинного мозку.

Гострий початок захворювання – спостерігається у 10% хворих. Характерне раптове підвищення температури тіла, пітливість, швидке зниження маси тіла. Лімфатичні вузли збільшуються пізніше.

Період розгорнутих клінічних проявів.

Скарги – різка загальна слабкість, зниження працездатності, значне схуднення, пітливість, інтенсивне свербіння шкіри, підвищення температури тіла, болі в кістках. Об'єктивно – шкіра волога, гіперемірована, зі слідами розчосів, лімфовузли збільшені в декількох зонах. У цьому періоді лімфовузли звичайно великі, щільні, спаяні між собою, але не зі шкірою. Збільшення внутрішніх лімфовузлів може викликати здавлення різноманітних органів із відповідною симптоматикою. Внаслідок проростання пухлини або внаслідок метастазування по лімфатичним шляхам відбувається ураження багатьох органів. Ураження шлунково-кишкового тракту може проявлятися болями в епігастрії та навколопупочній ділянці, відрижка, метеоризм, діарея. Ураження печінки клінічно проявляється болями в правому підребер'ї, відчуттям гіркоти в роті, жовтяницею, збільшенням та болючістю печінки. Селезінка збільшена та ущільнена. Ураження легень проявляється кашлем (іноді із кровохарканням), болями в грудній клітці, задишкою, крепітацією, дрібнопухирчатими хрипами. Можливе ураження плеври у вигляді ексудативного плевриту. Ураження

нирок спостерігається рідко й проявляється болями в попереку, протеїнурією, циліндрурією. Ураження хребта характеризується болями в грудному та поперековому відділах, які посилюються при нахилах або поворотах тулубу. Ураження кісток можуть ускладнюватися компресійними та патологічними переломами. Ознаками ураження нервової системи є головна біль та запаморочення, можливі болі в ногах, рухові та чутливі порушення, парези.

Ураження інших органів спостерігається вкрай рідко.

Класифікація клінічних стадій лімфогранулематозу.

Стадія I – ураження лімфатичних вузлів однієї ділянки (I) або ураження одного зовнілімфатичного органу або локалізації (IE).

Стадія II – ураження лімфовузлів двох або більше ділянок по один бік діафрагми (II) або те ж саме + локалізоване ураження одного зовнілімфатичного органу або локалізації (IIE) по той же самий бік від діафрагми. Кількість уражених ділянок вказуються арабською цифрою.

Стадія III – ураження лімфатичних вузлів будь-яких областей по обидва боки від діафрагми (III), яке супроводжується локалізованим ураженням одного зовнілімфатичного органу, або області (IIIE), або ураженням селезінки (IIIS), або ураженням і того й іншого (IIIES).

Стадія IV – дифузне ураження одного чи більше органів з ураженням лімфовузлів чи без такого.

Локалізація уражень в IV стадії доводиться гістологічними дослідженнями та позначається буквами: L - легені, H - печінка, M – кістковий мозок, O - кістки, P - плевра, D - шкіра.

У кожній стадії виділяються додатково фази A та B у залежності від наявності ознак інтоксикації (нічна пітливість, температура тіла $>38^{\circ}\text{C}$, схуднення $>10\%$ протягом 6 місяців). Наявність інтоксикації - A, відсутність інтоксикації – B.

Лабораторні дані при гранулематозі.

Загальний аналіз крові:

Помірний лейкоцитоз із перевагою нейтрофілів та зсувом лейкоцитарної формули вліво;

Можливі еозинофілія, моноцитоз;

Лімфопенія, тромбоцитопенія;

Анемія;

Підвищення ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові: підвищений вміст серомукоїду, гаптоглобіну, церулоплазміну, міді, $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, та γ -глобулінів. При ураженні печінки – підвищений рівень білірубіну, амінотрансфераз, лактатдегідрогенази, знижується рівень альбуміну. При ураженні нирок – підвищений рівень креатиніну та сечовину.

Мієлограма: суттєвих змін не має.

Імунологічний аналіз: виявляються порушення імунних реакцій уповільненого типу.

Цитогенетичний аналіз: виявляються різноманітні хромосомні аномалії.

Загальний аналіз сечі: при ураженні нирок можливі протеїнурія, мікрогематурія.

Інструментальні дослідження при лімфогранулематозі.

Рентгенологічні дослідження:

- Рентгенографія органів грудної клітки дозволяє виявити збільшення медіастенальних лімфатичних вузлів, вогнищеві інфільтрати легень, випіт у плевральній порожнині.
- Рентгеноскопія шлунку дозволяє виявити ознаки деформації шлунку, згладженості контуру, ригідності стінок, дефект наповнення або симптом «ніши».
- Рентгенографія тонкого кишечника: можливі дефект наповнення або симптом «ніши».
- Рентгенографія кісток дозволяє виявити різноманітні деструктивні зміни.

УЗД: дозволяє виявляти збільшення печінки, селезінки та внутрішніх лімфатичних вузлів діаметром >1 см.

Комп'ютерна томографія: виявлення ураження печінки, селезінки, а також збільшення лімфатичних вузлів будь-якої локалізації.

Лімфографія: виявлення позачеревних та тазових лімфатичних вузлів.

Сцинтиграфія всього тіла ^{67}Ga : виявлення позачеревних та тазових лімфатичних вузлів.

Ендоскопічні методи: дозволяють виявити ураження шлунки та кишечника.

Біопсія лімфатичних вузлів, які були уражені: метод дозволяє підтвердити діагноз завдяки виявленню специфічних гранулем.

Здійснення біопсії уражених лімфовузлів або інших органів є обов'язковим дослідженням для підтвердження діагнозу лімфогранулематозу.

Диференційна діагностика при лімфогранулематозі.

Диференційну діагностику слід проводити із захворюваннями, які супроводжуються збільшенням лімфатичних вузлів, лихорадкою та схудненням. Основні із цих захворювань:

1. Інфекційний мононуклеоз.
2. Злоякісні новоутворення з метастазами в лімфовузли.
3. Туберкульоз.
4. Системний червоний вовчок.
5. Неходжкінські лімфоми.

Ускладнення лімфогранулематозу.

До числа основних ускладнень лімфогранулематозу входять тяжкі інфекційно-запальні захворювання, легенева та серцева недостатність.

Лікування лімфогранулематозу.

1. Променева терапія (проводиться опромінення зон усіх уражених лімфовузлів, застосовується при лімфогранулематозі I та II стадій, що в 90% випадків забезпечує відсутність рецидиву захворювання протягом 10 років).

2. Поліхіміотерапія - існує багато різних схем лікування, найбільш популярні схеми MORP та ABVD (курс лікування 28 днів):

Схема MORP:

Мустарген (мехлоретамін) 6 мг/м² в/в

Вінкристин 1,4 мг/м² в/в

Натулан (прокарбозін) 100 мг/м² в/в

Преднізолон 40 мг усередину

Схема ABVD

Доксірубіцин 25 мг/м² в/в

Блеоміцин 10 ОД в/в

Вінбластин 6 мг/м² в/в

Дакарбазин 375 мг/м² в/в

3. Комбінація променевої терапії та поліхіміотерапії (при важкому перебігу).

4. Поліхіміотерапія високими дозами препаратів із подальшою пересадкою кісткового мозку (при лікуванні дифузних уражень органів).

Профілактика лімфогранулематозу.

Профілактика лімфогранулематозу включає в себе запобігання виникнення імунodefіцитних станів, впливу хімічних та інфекційних агентів.

Прогноз при лімфогранулематозі.

Своєчасне та адекватне лікування пацієнтів із лімфогранулематозом I-II стадії здатне призводити до одужання в 90% випадків. Втім, у пацієнтів з III-IV стадіями лімфогранулематозу прогноз значно погіршується

НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ

Неходжкінські лімфоми – це група зрілоклітинних пухлин лімфатичної системи.

Етіологія неходжкінських лімфом.

Етіологія захворювання остаточно невідома. Існує декілька факторів які провокують розвиток захворювання:

I. Уроджені імунodefіцитні захворювання:

- Синдром Клайнфельтера
- Синдром Чедіака-Хігасі
- Синдром атаксії-телеангіоектазії
- Синдром Віскотта-Олдрича

II. Набуті імунodefіцитні захворювання:

- Ятрогенна імуносупресія

- Інфекція ВІЛ
- Набута гіпогамоглобулінемія

III. Аутоімунні захворювання:

- Синдром Шегрена
- Целиакія
- Ревматоїдний артрит
- Системна червона вовчанка

IV. Вплив хімічних речовин і лікарських препаратів:

- Фенітоїн
- Діоксин
- Гербіциди
- Іонізуюча радіація
- Хіміотерапія
- Променева терапія

V. Інфекційні агенти (інші інфекції, окрім ВІЛ):

- Вірус Епштейна-Барра
- Вірус Т-клітинного лейкозу людини/лімфоми
- *Helicobacter pylori* - MALT-лімфома (mucosa-associated lymphoid tissue)

Патогенез неходжкінських лімфом.

Під впливом етіологічних факторів відбуваються мутації хромосом при яких втрачається генний контроль над проліферацією та диференціацією клітин. Клонування зрілих лімфоцитів відбувається в лімфатичних вузлах та з подальшим розповсюдженням їх по лімфатичній системі.

Міжнародна класифікація злоякісних лімфом REAL (A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms).

I. Зрілоклітинні лімфатичні пухлини.

В-клітинні:

В-клітинний хронічний лімфолейкоз / пролімфоцитарний лейкоз / лімфома з малих лімфоцитів

Лімфоплазмоцитоїдна лімфома / імуноцитома

Волосатоклітинний лейкоз

Центрофолікулярна лімфома (із дрібних клітин)

Лімфома із клітин мантійної зони

Лімфома із клітин маргінальної зони селезінки

Лімфома із клітин маргінальної зони лімфовузлів, екстранодальна (типу MALT-mucosa-associated lymphoid tissue)

Плазмоцитома (мієлома)

T- і НК-клітинні:

T-клітинний хронічний лімфолейкоз / пролімфоцитарний лейкоз

Лейкоз із великих гранульованих (зернистих) лімфоцитів

T-клітинний тип

НК-клітинний тип

Грибоподібний мікоз
Синдром Сезарі
Т-клітинний лейкоз / лімфома дорослих
γ-δ-Т-клітинна лімфома печінки та селезінки

II. Лімфосаркоми

В-клітинні:

Гострий лімфобластний лейкоз / лімфома з В-клітин попередниць
Лімфома Беркітта
Первинна В-крупноклітинна лімфома середстення
Дифузна В-крупноклітинна лімфома

Т-клітинні

Гострий лімфобластний лейкоз / лімфома з Т-клітин попередниць
Периферичні Т-клітинні лімфоми
Т-клітинна лімфома тонкої кишки
Т-клітинна лімфома по типу підшкірного паннікуліту

Робоча класифікація лімфом передбачає розподіл на лімфоми з низькою та високою злоякісністю.

Клінічна картина неходжкінських лімфом.

Першою ознакою захворювання є збільшення лімфатичних вузлів. Збільшенні лімфовузли щільні, рухливі, безболісні. При подальшому прогресуванні з'являються симптоми інтоксикації, які характерні для пухлини – нічна пітливість, загальна слабкість, схуднення. У багатьох хворих збільшується селезінка, печінка, лімфатичні вузли черевної порожнини. Можливе залучення до патологічного процесу шкіри, кон'юнктиви, слизових оболонок шлунково-кишечного тракту, дихальних шляхів.

Симптоматика різних лімфом переважно залежить від локалізації пухлинного ураження.

Лабораторна діагностика неходжкінських лімфом.

Загальний аналіз крові:

Незначний лейкоцитоз (кількість лейкоцитів $10-12 \times 10^9/\text{л}$);
Лімфоцитоз;
Нормохромна анемія (при тривалому перебігу захворювання);
Підвищення ШОЕ.

Мієлограма: суттєвих змін не спостерігається. При прогресуванні захворювання відбувається збільшення кількості лімфоцитів.

Біохімічний аналіз крові: підвищення вмісту γ-глобулінів.

Імунологічний аналіз крові: підвищення кількості В-лімфоцитів, іноді – Т-лімфоцитів.

Дані інструментальних досліджень при неходжкінських лімфомах.

Рентгенологічні дослідження, УЗД, комп'ютерна томографія, ендоскопічні методи дозволяють визначити локалізацію пухлинного ураження. Біопсія

лімфовузла з подальшим гістологічним дослідження дозволяє верифікувати діагноз та визначити морфологічний варіант лімфоми, і, відповідно до цього, категорію ризику.

Загальні діагностичні критерії неходжкінських лімфом.

1. Вогнищевий характер лімфоїдної проліферації, ураження переважно якогось певного органу.
2. Доброякісний перебіг захворювання протягом 10-20 років.
3. Часте (до 25%) переродження в лімфосаркому, яка чутлива до хіміотерапії та опромінювання.
4. Невеликий лімфоцитоз у периферичній крові.
5. Підвищена секреція моноклонального імуноглобуліну (частіше IgM)
6. Виявлення в біоптатах лімфовузлів проліферації зрілоклітинних лімфоцитів.

Ускладнення.

Ускладненнями лімфом є тяжкі інфекційно-запальні захворювання та трансформації в лімфосаркому.

Диференційна діагностика при неходжкінських лімфомах.

Диференційну діагностику слід проводити із захворюваннями, які супроводжуються збільшенням лімфатичних вузлів, лихорадкою та схудненням. Основні із цих захворювань:

1. Інфекційний мононуклеоз.
2. Злоякісні новоутворення з метастазами в лімфовузлах.
3. Туберкульоз.
4. Системний червоний вовчок.
5. Лімфогранулематоз.

Лікування неходжкінських лімфом.

Лікування лімфом із низьким ступенем злоякісності.

1. Лікування цитостатиками.
 - ✓ Монохіміотерапія:
 - флударабін 25 мг/м² в/в;
 - циклофосфамід (100 мг/м² усередину);
 - ✓ Поліхіміотерапія. Використовуються декілька схем, зокрема схема CVP (тривалість курсу – 21 день):
 - циклофосфамід (800 мг/м² в/в)
 - вінкрисдин (1,5 мг/м² в/в)
 - преднізолон (100 мг в/в)
3. Імунотерапія:
 - рітуксимаб «Мабтера» (моноклональні антитіла) 375 мг/м² один раз на тиждень.
2. Променева терапія (застосовується рідше, ніж при лімфогранулематозі).

Лікування лімфом з високим ступенем злоякісності.

Застосовується комбінована терапія: хіміотерапія та променева терапія. Найбільш популярна схема поліхіміотерапії СНОР (тривалість курсу – 21 день):

- циклофосамід (800 мг/м² в/в);
- доксорубіцин (50 мг/м² в/в);
- вінкрисдин (1,5 мг/м² в/в);
- преднізолон (100 мг усередину).

Профілактика неходжкінських лімфом.

Профілактика неходжкінських лімфом включає в себе запобігання виникнення імунодефіцитних станів, впливу хімічних та інфекційних агентів.

Прогноз при неходжкінських лімфомах.

Прогноз при неходжкінських лімфомах значно залежить від стану лімфатичних вузлів, ступеню ураження внутрішніх органів та гістологічної форми. Наприклад, середня тривалість захворювання при лімфомі з клітин мантийної зони лімфоїдного фолікула – 3 роки, а при Т-клітинній лімфомі шкіри – 10 років.

МІЄЛОМНА ХВОРОБА

Мієломна хвороба (множинна мієлома, генералізована плазмоцитома, хвороба Рустицького-Каллера) – парапротеїнемічний гемобластоз, який характеризується злоякісною пухлинною проліферацією плазматичних клітин одного клону з гіперпродукцією моноклонального імуноглобуліну або вільних моноклональних ланцюгів імуноглобулінів.

Загальні відомості про синтез і функцію імуноглобулінів.

- Схема формування плазмоцитів:
 - Антигеннезалежне визрівання: поліпотентна стовбурова клітина → загальна клітина попередниця лімфопоезу → клітина попередниця В-лімфоцитів → В-лімфобласт → В-пролімфоцит → В-лімфоцит;
 - Антигензалежна диференціація: В-лімфоцит → В-імунобласт (плазмобласт) → проплазмацит → плазмацит.
- На початкових етапах зізрівання лімфоцитів відбувається диференціація клітин за антигенною специфічністю – утворюються клітини, які відрізняються за геном, що кодує імунорецептори та імуноглобуліни. Потомки цих клітин формують клони (приблизно 10⁷), кожний з яких специфічний у відношенні лише до певної антигенної детермінанти.
- Невеликі кількості антигену перероблюються антигенпредставляючими клітинами – β-лімфоцитами та макрофагами. На поверхні цих клітин утворюються комплекси антигену з білком, які розпізнаються Т-

хелперами. Т-хелпери у свою чергу викликають бласттрансформацію В-лімфоцитів і утворення плазматичних клітин.

- Плазматичні клітини синтезують і секретують імуноглобуліни (антитіла): IgG (основний клас імуноглобулінів), IgM, IgA, IgE, IgD. Структура імуноглобулінів складається з важких та легких ланцюгів. Специфічність антитіла зумовлюється антигензв'язуючим центром, який складається із двох варіабельних доменів легких та важких ланцюгів.
- Зв'язок імуноглобулінів з антигенами може призводити до 1) фагоцитозу макрофагами або нейтрофілами, 2) до активації на поверхні бактеріальних клітин системи компліменту (приблизно 20 неактивних у нормі протеази) та лізису клітин.

Етіологія мієломної хвороби.

Специфічні етіологічні фактори невідомі. Існують припущення, що у виникненні захворювання певну роль відіграють іонізуюча радіація, генетична схильність, негативний вплив хімічних речовин (нафтопродукти, бензол, асбест).

Патогенез.

Під впливом імовірних етіологічних факторів при мієломній хворобі відбувається пухлинна трансформація на рівні плазмобластів, які зберігають здатність зірвати й диференціюватися в плазматичні клітини. Формується клон плазматичних клітин, які продукують однорідні за імунологічними ознаками імуноглобуліни (парапротеїни), що належать до класів IgG, IgA, IgD, IgM, IgE. Існують також форми мієломної хвороби при яких синтезуються лише вільні легкі або важкі ланцюги імуноглобулінів.

У патогенезі захворювання виділяють дві стадії: хронічну (розгорнуту) та гостру (термінальну). У хронічній стадії морфологічним субстратом пухлини є однорідні пухлинні мієломні клітини з помірною й низькою проліферативною активністю, при цьому пухлина не виходить за межі кісткового мозку. У термінальній стадії захворювання відбуваються онкогенні мутації в пухлинному клоні, що призводить до формування субклонів злякисних клітин із високою здатністю до проліферації. На цій стадії пухлина виходить за межі кісткового мозку та метастазує у внутрішні органи.

Патологічна проліферація плазматичних клітин зумовлює низку патофізіологічних змін, які включають:

- Ураження кісткового мозку (анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію);
- Деструкцію кісток (переважно кістки тазу, хребет, ребра);
- Імуннодефіцитний стан;
- Прояви парапротеїнемії – підвищення в'язкості крові, кріоглобулінемію, амілоїдоз, порушення гемостазу, мієломну нефропатію.

Клініко-анатомічна класифікація мієломної хвороби.

А. Солітарна мієлома (кісткова або зовнішкісткова) – 1% всіх мієлом.

Б. Генералізована (множинна) мієлома:

Множинно-пухлинна (без дифузного розповсюдження) – 15% від усіх мієлом;

Дифузно-вузлова – 60% всіх мієлом;

Дифузна – 24% всіх мієлом.

Клінічні прояви мієломної хвороби.

Безсимптомний період.

У цей період у хворих скарг немає, об'єктивне клінічне дослідження не виявляє ознак патології. Втім, при випадковому дослідженні в крові визначається підвищення ШОЕ, а в сечі – незрозуміла протеїнурія. Цей період триває від 5 до 15 років.

Розгорнута клінічна стадія.

У хворих з'являються численні скарги на загальну слабкість, зниження працездатності, запаморочення, зниження апетиту, схуднення, часті рецидивуючі запальні захворювання дихальної системи, болі в кістках.

У клінічній картині розгорнутої стадії захворювання можна виділити наступні синдроми:

Синдром кісткової патології – включає прояви пухлинних розростань і продукції пухлинними клітинами остеокластактивуючих факторів. Спостерігаються болі в кістках, болісність при перкусії кісток, патологічні переломи кісток;

Ураження системи кровотворення – включає ознаки анемії, у термінальній стадії – панцитопенії.

Синдром білкової патології - включає гіперпротеїнемію та її наслідки. Спостерігаються спрага, сухість шкіри та слизових оболонок, підвищення ШОЕ, спонтанна аглютинація еритроцитів, наявність М-компоненту при електрофорезі білків. Можливий розвиток системного амілоїдозу з ураженням різних органів.

Синдром ураження нирок (мієломна нефропатія) – виникає внаслідок інфільтрації нирок мієломними клітинами, парапротеїнами та відкладення кристалів кальцію. Спостерігаються протеїнурія, циліндрурія, іноді мікрогематурія, лейкоцитурія. Згодом розвивається хронічна ниркова недостатність.

Синдром вісцеральної патології – спостерігаються ознаки екстрамедулярних ушкоджень: гепатомегалія, спленомегалія, геморагічний плевральний випіт, ураження шлунково-кишкового тракту (анорексія, нудота, діарея), плазмоклітинна інфільтрація легенів, міокарду.

Синдром вторинного імунodefіциту – зниження продукції нормальних імуноглобулінів призводить до частих інфекційних ускладнень переважно з боку дихальної та сечовидільної системи.

Синдром підвищеної в'язкості крові – спостерігаються наслідки гіперпротеїнемії: головний біль, запаморочення, відчуття оніміння в кінцівках, трофічні зміни шкіри, геморагічний синдром.

Неврологічний синдром – включає наслідки плазмоклітинної інфільтрації твердої мозкової оболонки, а також змін кісток черепа та хребців. Спостерігаються м'язова слабкість, порушення тактильної та болючої чутливості, парестезії, зниження сухожильних рефлексів.

Гіперкальциемічний синдром – включає наслідки гіперкальцемії після вимивання кальцію з кісток при остеолізі. Спостерігаються нудота, блювота, сонливість, потьмарення свідомості, втрата орієнтації, прояви хронічної ниркової недостатності при нефрокальцинозі.

Лабораторні дані при мієломній хвороби.

Загальний аналіз крові:

Анемія;

Іноді лейкоцитопенія, тромбоцитопенія;

Підвищення ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові: гіперкальцемія, гіперпротеїнемія

Мієлограма: кількість плазматичних (мієломних) клітин >15%,

Загальний аналіз сечі: протеїнурія, циліндрурія, іноді – мікрогематурія, лейкоцитурія. виявлення в сечі легких ланцюгів імуноглобулінів (білок Бенс-Джонса).

Інструментальна діагностика при мієломній хвороби.

Рентгенографія кісток дозволяє виявити вогнища деструкції, деформацію хребців, переломи.

Рентгенографія органів грудної клітки дозволяє виявити вогнища інфільтрації в легенях, а також випіт у плевральній порожнині.

УЗД та комп'ютерна томографія дозволяє визначити вісцеральну патологію – гепатомегалію, спленомегалію, нефрокальциноз.

Ускладнення мієломної хвороби.

До числа основних ускладнень мієломної хвороби входять переломи кісток, хронічна ниркова недостатність, амілоїдоз.

Диференційна діагностика при мієломній хвороби.

Диференційну діагностику слід проводити переважно із захворюваннями, які супроводжуються синдромом парапротеїнемії, осалгіями, остеодеструкцією, протеїнурією. Основні із цих захворювань:

1. Макроглобулінемія Вальденстрема.
2. Хвороба тяжких ланцюгів.
3. Гіперпаратіреоз.
4. Первинний амілоїдоз.
5. Хронічні захворювання нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит).
6. Остеохондроз хребта з радікулярним синдромом.

Лікування мієломної хвороби.

1. **Лікування цитостатиками** – основна програма лікування складається зі сполучення мелфалану «Алкеран» (2 мг у табл.) та преднізолону. Можуть використовуватися також декілька схем поліхіміотерапії, зокрема, схема VCMР.
 - циклофосфамід (400 мг/м² в/в);
 - мелфалан по 7,5 мг/м² усередину;
 - вінкрисин (1,5 мг/м² в/в);
 - преднізолон (30 мг/м² усередину).
2. **Лікування глюкокортикоїдами** (дексаметазон 40 мг на день).
3. **Лікування α₂- інтерфероном** (по 10000000 МО/м² п/шк).
4. **Локальна променева терапія.**
5. **Трансплантація кісткового мозку.**
6. **Лікування ускладнень, симптоматична терапія:**
 - Для лікування інфекційно-запальних ускладнень застосовуються антибіотики широкого спектру дії та дезінтоксикаційна терапія;
 - Для лікування проявів ниркової недостатності застосовуються плазмаферез, гемособція, гемодіаліз;
 - Для лікування гіперкальціємії застосовуються форсований діурез, кальцитонін «Остеобін» (200 ОД на добу у вигляді назального спрею);
 - Для лікування остеопорозу застосовуються анаболічні препарати, кальцитонін, проводиться корекція терапії глюкокортикоїдами та цитостатиками;
 - Для усунення гіперурікемії застосовується алопуринол по 1 табл. (100 мг) 3 рази на добу;
 - Для усунення ознак компресії спинного мозку та для профілактики патологічних переломів призначається локальна променева терапія.

Профілактика мієломної хвороби.

Профілактика мієломної хвороби полягає в запобіганні впливу на організм іонізуючої радіації та хімічних речовин.

Прогноз при мієломній хворобі.

Прогноз при мієломній хворобі в цілому несприятливий. Середня виживаність із моменту маніфестації клінічних проявів складає 4 роки.

Контроль початкового рівня знань

1. Які клітини називаються плазмацитами?

- А. Т-лімфоцити-кілери.
- Б. нейтрофільні гранулоцити.
- В. В-лімфоцити після антигенної стимуляції.
- Г. тучні клітини.
- Д. еритробласти.

2. Що таке комплемент?

- А. фактор згортання крові.
- Б. комплекс неактивних протеаз.
- В. рецептор лейкоцитів.
- Г. вазоактивна речовина.
- Д. антиген.

3. Що синтезується в плазмоцитах при відповіді на антигенну стимуляцію?

- А. антитіла.
- Б. гормони.
- В. холестерин.
- Г. цитокіни.
- Д. фактори згортання крові.

4. Який клас імуноглобулінів є основним?

- А. IgM.
- Б. IgG.
- В. IgA.
- Г. IgE.
- Д. IgD.

5. Гуморальні імунні реакції за участю комплементу призводять до:

- А. фагоцитозу бактеріальної клітини.
- Б. аглютинації бактеріальних клітин.
- В. лізису бактеріальних клітин.
- Г. не пливають на бактерії.
- Д. мутацій бактерій.

6. Які із клітин не належать до імунокомпетентних клітин?

- А. В-лімфоцити.
- Б. Т-лімфоцити.
- В. макрофаги.
- Г. нейтрофіли.
- Д. еритроцити.

7. Який орган не належить до лімфатичної системи?

- А. лімфатична судина.
- Б. селезінка.
- В. лімфовузол.
- Г. кістковий мозок.
- Д. пейерова бляшка.

8. До якої білкової фракції крові належать антитіла?

- А. β-глобуліни.
- Б. γ-глобуліни.
- В. α₁-глобуліни.
- Г. α₂-глобуліни.
- Д. альбуміни.

9. За посередництвом яких клітин відбувається стимуляція В-лімфоцитів антигенами?

- А. поліпотентні стовбурові клітини.
- Б. Т-лімфоцити-кілери.
- В. Т-лімфоцити-супресори.
- Г. Т-лімфоцити-хелпери.
- Д. базофільні гранулоцити.

10. Де відбувається зірвання В-лімфоцитів?

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

Контроль кінцевого рівня знань

1. Чим відрізняються лімфоми від лейкозів?

- А. при лейкозах не відбувається ураження лімфовузлів.
- Б. для лімфомах немає ознак загальної інтоксикації.
- В. при лімфомах не застосовується лікування цитостатиками.
- Г. при лімфомах первинний патологічний процес розвивається поза межами кісткового мозку.
- Д. лімфоми не ускладнюються інфекційно-запальними захворюваннями.

2. Які клітини характерні для гранулеми при лімфомі Ходжкіна?

- А. клітини Боткіна-Гумпрехта.
- Б. Клітини Рід-Штернберга.
- В. тромбоцити.
- Г. еритроцити.
- Д. бластні клітини.

3. Який симптом найбільш характерний для початкового періоду лімфогранулематозу?

- А. спленомегалія.
- Б. підвищення температури тіла.
- В. болі в поперековій ділянці.
- Г. нічна пітливість.
- Д. збільшення лімфовузлів.

4. Які характеристики властиві для збільшених лімфовузлів при лімфогранулематозі?

- А. щільні, безболісні, нерухливі, спаяні зі шкірою.
- Б. м'які, болісні, рухливі, не спаяні зі шкірою.
- В. щільноеластичні, безболісні, рухливі, не спаяні зі шкірою.
- Г. щільні, болісні, шкіра над лімфовузлами гіперемірована.
- Д. м'які, болісні, нерухливі.

5. Для якої стадії лімфогранулематозу характерне дифузне ураження внутрішніх органів?

- А. I стадія.
- Б. II стадія.
- В. III стадія.
- Г. IV стадія.
- Д. ураження внутрішніх органів при лімфогранулематозі не буває.

6. Який метод дослідження є обов'язковим для підтвердження діагнозу неходжкінської лімфоми?

- А. УЗД.
- Б. стернальна пункція.
- В. біопсія лімфатичного вузла.
- Г. біопсія печінки.
- Д. клінічний аналіз крові.

7. Які клітини є субстратом пухлини при неходжкінських лімфомах?

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

8. В яке захворювання можуть трансформуватися лімфоми?

- А. лімфосаркома.
- Б. гострий лімфобластний лейкоз.
- В. хронічний лімфолейкоз.
- Г. лімфаденіт.
- Д. мієломна хвороба.

9. Для якого захворювання характерна гіперпротеїнемія?

- А. лімфосаркома.
- Б. лімфогранулематоз.
- В. хронічний лімфолейкоз.
- Г. неходжкінська лімфома.
- Д. мієломна хвороба.

10. Для якого захворювання характерне виявлення в сечі білка Бенс-Джонса?

- А. мієломна хвороба.
- Б. лімфогранулематоз.
- В. хронічний гломерулонефрит.
- Г. гострий лейкоз.
- Д. аутоімунна гемолітична анемія.

Ситуаційні задачі.

№1

Хворий, 48 р., скаржиться на кволість, пітливість, інтенсивний свербіж шкіри, лихоманку. Об'єктивно: блідість шкіри та слизових оболонок, шийні лімфовузли – рухомі, щільно-еластичні, розміром приблизно із грецький горіху, безболісні, не спаяні зі шкірою, температура тіла 38,3°C. Загальний аналіз крові: еритроцити - $3,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 100 г/л, лейкоцити – $14 \times 10^9/л$, еозинофіли - 6%, базофіли – 3%, паличкоядерні - 11%, сегментоядерні - 69%, лімфоцити – 7%, моноцити - 4%, тромбоцити – $280 \times 10^9/л$, ШОЕ - 37 мм/год. Який метод обстеження слід використати для верифікації діагнозу?

- А. Стернальна пункція
- Б. Біопсія м'язів
- В. Біопсія лімфатичного вузла
- Г. Рентгенографія органів грудної клітки
- Д. Люмбальна пункція

№2.

Хворий 57-ти років страждає на лімфогранулематоз, клінічна стадія ІІІС. Який метод лікування доцільно застосувати у даному випадку?

- А. променеву терапію.
- Б. поліхіміотерапію.
- В. спленектомію.
- Г. комбінацію променевої терапії та поліхіміотерапії.
- Д. лікування глюкокортикоїдами.

№3

Хворий, 28 р., скаржиться на кволість, болі в кістках, часті респіраторні інфекції, запаморочення. Об'єктивно: блідість шкіри та слизових, осалгія. Загальний аналіз крові: еритроцити - $2,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 80 г/л, КП – 0,9, ретикулоцити – 0,5, лейкоцити – $5 \times 10^9/л$, еозинофіли - 1%, базофіли - 3%, паличкоядерні - 7%, сегментоядерні - 60%, лімфоцити - 23%, моноцити - 2%, плазмоцити – 4%, тромбоцити – $280 \times 10^9/л$, ШОЕ - 64 мм/год. Загальний білок крові - 120 г/л. Аналіз сечі: білок 2,5 г на добу. Рентгенографія черепа: вогнища деструкції кісток. Діагноз?

- А. Мієломна хвороба

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

№4

Хворий, 38 р., скаржиться на кваліть, пітливість, інтенсивний свербіж шкіри, лихоманку. Об'єктивно: блідість шкіри та слизових оболонок, шийні лімфовузли – рухомі, щільно-еластичні, розміром приблизно із грецький горіху, безболісні, не спаяні зі шкірою, температура тіла 38,3°C. Загальний аналіз крові: еритроцити - $3,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 100 г/л, лейкоцити – $14 \times 10^9/л$, еозинофіли - 6%, базофіли – 3%, паличкоядерні - 11%, сегментоядерні - 69%, лімфоцити – 7%, моноцити - 4%, тромбоцити – $280 \times 10^9/л$, ШОЕ - 37 мм/год. Який морфологічні данні скоріш за все будуть отримані при біопсії лімфовузла?

- А. Плазмоцити
- Б. Тільця Гейнца
- В. Клітини Боткіна-Гумпрехта
- Г. Тільця Мелорі
- Д. Клітини Березовського -Штернберга

№5

Хворий, 28 р., скаржиться на кваліть, болі в кістках, часті респіраторні інфекції, запаморочення. Об'єктивно: блідість шкіри та слизових, осалгія. Загальний аналіз крові: еритроцити - $2,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 80 г/л, КП – 0,9, ретикулоцити – 0,5, лейкоцити – $5 \times 10^9/л$, еозинофіли - 1%, базофіли - 3%, паличкоядерні - 7%, сегментоядерні - 60%, лімфоцити - 23%, моноцити - 2%, плазмоцити – 4%, тромбоцити – $280 \times 10^9/л$, ШОЕ - 64 мм/год. Загальний білок крові - 120 г/л. Аналіз сечі: білок 2,5 г на добу. Рентгенографія черепа: вогнища деструкції кісток. Який метод дослідження для підтвердження діагнозу буде найбільш інформативний?

- А. Електрофорез білків сироватки крові
- Б. Стернальна пункція
- В. Біопсія лімфовузла
- Г. Реакція Вааля - Роузе
- Д. Тест Шилінга

№6

Хворий К., 24 роки, 2 місяці тому назад помітив збільшений лімфовузол на шиї зліва, потім з'явилася слабкість, пітливість, свербіж шкіри, підвищення температури тіла до 39°C. Застосування сульфадимезину й оксациліну ефекту не дало. При огляді шкіра нормального кольору, зліва на боковій поверхні шиї два лімфовузла діаметром 1,5 і 2 см, середньої щільності, безболісні. Зі сторони внутрішніх органів змін не виявлено. Аналіз крові: еритроцити - $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 132 г/л, КП - 0,9, лейкоцити - $9,6 \times 10^9/л$, еозинофіли -

5%, паличкоядерні - 8%, сегментоядерні - 73%, лімфоцити - 10%, моноцити - 4%, ШОЕ - 32 мм/год. Попередній діагноз?

- А. Хронічний лімфолейкоз
- Б. Інфекційний мононуклеоз
- В. Неходжкінська лімфома
- Г. Міеломна хвороба
- Д. Лімфогранулематоз

№7

У хворої 43 років діагностовано неходжкінську лімфому. Які зміни в клінічному аналізі крові характерні для даного захворювання?

- А. гіпохромна анемія.
- Б. нейтрофільний лейкоцитоз.
- В. лейкопенія.
- Г. лімфоцитоз.
- Д. лімфопенія..

№8

Хворий, 24 років, 3 місяці тому назад помітив збільшений лімфовузол на шиї зліва. При огляді шкіра нормального кольору, зліва на боковій поверхні шиї два лімфовузла діаметром 2 см, середньої щільності, безболісні. Зі сторони внутрішніх органів змін не виявлено. Аналіз крові: еритроцити - $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 132 г/л, КП - 0,9, лейкоцити - $9,6 \times 10^9/л$, еозинофіли - 5%, паличкоядерні - 8%, сегментоядерні - 73%, лімфоцити - 10%, моноцити - 4%, ШОЕ - 32 мм/год. Діагностовано лімфогранулематоз, клінічна стадія I. Яка оптимальна тактика лікування?

- А. Поліхіміотерапія й променева терапія
- Б. Променева терапія
- В. Гемотрансфузія
- Г. Плазмаферез
- Д. Гормонотерапія, цитостатики

№9

Хворий, 47 років, страждає на неходжкінську лімфому. Загальний стан пацієнта задовільний. Який препарат доцільно застосовувати для монотерапії?

- А. Вінкрестин.
- Б. Флударабін.
- В. Іматиніб.
- Г. Преднізолон.
- Д. Мустарген.

№10

Хворий 34 років, звернувся зі скаргами на збільшення лімфовузлів у ділянці шиї, відчуття тяжкості в животі, загальну слабкість. Об'єктивно: асиметричне збільшення лімфовузлів у ділянці шиї – конгломерат, осалгії, гепатоспленомегалія. Гемограма: анемія, прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, нейтрофілез, еозинофілія, лімфопенія, моноцитоз. Пункція лімфовузла: виявлені клітини Рід-Штернберга. Ваш діагноз?

- А. Хронічний лімфолейкоз
- Б. Гострий лімфобластний лейкоз
- В. Лімфаденопатія реактивна
- Г. Лімфогранулематоз
- Д. Неходжкінська лімфома

№11

Хворий П., 62 років, випадково намацав у себе в лівій підключичній ямці щільний, розміром трошки більше за горошину, рухливий, не спаяний зі шкірою вузлик. При розпитуванні з'ясувалося, що за останні 6 місяців схуд на 12 кг. Відмічає слабкість, зменшення працездатності, зниження апетиту. Яке дослідження є першочерговим для встановлення діагнозу?

- А. Езофагогастродуоденоскопія
- Б. Пункція лімфатичного вузла
- В. Стернальна пункція
- Г. Рентгенографія органів грудної клітки
- Д. УЗД органів черевної порожнини

№12

Хвора, 54 років, страждає на мієломну хворобу. Які препарати доцільно назначити для хіміотерапії в першу чергу?

- А. Хлорамбуцил та циклофосфомід
- Б. Рітуксимаб та флударабін
- В. α_2 -інтерферон та дексаметазон
- Г. Мелфалан та преднізолон
- Д. Алопурінол та кальцитонін

№13

Хвора Н., 27 років, звернулася до поліклініки зі скаргами на збільшення лімфовузлів на шиї праворуч і в паховій ділянці, нічний піт, підвищення температури тіла вище 38 С. При морфологічному дослідженні біоптату лімфатичного вузла були виявлені клітини Березовського-Штенберга. Який діагноз у даної хворої?

- А. Хронічний лімфолейкоз
- Б. Лімфогранулематоз
- В. Злоякісна лімфома
- Г. Туберкулез лімфатичних вузлів
- Д. Метастази раку в лімфатичні вузли

№14

У чоловіка, 49 років, при профілактичному скринінг-обстеженні в аналізі крові було виявлено підвищення ШОЕ, а в аналізі сечі - протеїнурію. При об'єктивному обстеженні жодних ознак патології не виявлено. При додатковому обстеженні: біохімічний аналіз крові - підвищення рівня загального білку, у сечі – білок Бенс-Джонса. Діагноз?

- А. Мієломна хвороба
- Б. Лімфогранулематоз
- В. Гострий лейкоз.
- Г. Хронічний гломерулонефрит.
- Д. Первинний амілоїдоз

№15

У хворого на мієломну хворобу, який приймає мелфалан та преднізолон, після переохолодження з'явилися кашель, задишка, підвищення температури тіла. Після проведення клініко-лабораторного й рентгенологічного обстеження діагностовано пневмонію. Якої лікувальної стратегії слід дотримуватися в даному випадку?

- А. Змінити схему хіміотерапії
- Б. Перейти на монотерапію глюкокортикоїдами
- В. Призначити антибіотики та дезінтоксикаційні препарати
- Г. Провести курс променевої терапії
- Д. Додатково призначити $\alpha 2$ -інтерферон

Контрольні запитання.

1. Дати визначення лімфом і лімфосарком.
2. Дати визначення лімфоми Ходжкіна (лімфогранулематозу).
3. Навести перелік вірогідних етіологічних факторів лімфогранулематозу.
4. Охарактеризувати основні патогенетичні механізми розвитку лімфогранулематоз.
5. Описати основні клінічні прояви лімфогранулематозу.
6. Навести класифікацію клінічних стадій лімфогранулематозу.
7. Навести перелік лабораторних та інструментальних діагностичних критеріїв лімфогранулематозу.
8. Навести перелік захворювань, з яким слід проводити диференційну діагностику при лімфогранулематозі.
9. Визначити програму лікування лімфогранулематозу.
10. Дати характеристику заходам профілактики та визначити прогноз при лімфогранулематозі.
11. Дати визначення неходжкінських лімфом.
12. Охарактеризувати етіологію та патогенез неходжкінських лімфом.
13. Навести міжнародну класифікацію злоякісних лімфом REAL.
14. Описати загальні клінічні прояви неходжкінських лімфом.

15. Навести характеристику лабораторних даних та результатів інструментальних досліджень при неходжкінських лімфомах.
16. Навести загальні діагностичні критерії неходжкінських лімфом.
17. Навести перелік захворювань, з яким слід проводити диференційну діагностику при неходжкінських лімфомах.
18. Визначити програму лікування неходжкінських лімфом.
19. Дати характеристику заходам профілактики та визначити прогноз при неходжкінських лімфомах.
20. Дати визначення мієломної хвороби.
21. Охарактеризувати етіологію і патогенез мієломної хвороби.
22. Навести клініко-анатомічну класифікацію мієломної хвороби.
23. Описати основні клінічні прояви мієломної хвороби
24. Навести характеристику лабораторних даних та результатів інструментальних досліджень при мієломній хворобі.
25. Визначити програм лікування мієломної хвороби.
26. Дати характеристику заходам з профілактики та визначити прогноз при мієломній хворобі.

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. Практик. 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. Гематология: 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. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб: Диалект, 2004. - 448 с.
8. Холман П. Лимфомы и лимфогранулематоз. Серия 100 вопросов врачу – 4-е изд.. перераб. И доп. – М.: Изд-во: Практика, 2007. – 137 с.
9. Ковригина А.М. Лимфома Ходжкина и крупноклеочные лимфомы. – М.: МИА, 2007. – 216 с.
10. ABC of haematology /Editor Provan D. - BMJ Books, 2003. – 75 p.
11. Chisholm-Burns M.A., Wells B.G., Schwinghammer T.L. et al. Pharmacotherapy principles & practice. - The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008. – 1671 p.
12. 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.

13. Mughal T.I., Goldman J.M., Mughal S.T. Understanding leukemias, lymphomas and myelomas. - Taylor & Francis, 2006. – 252 p.