

**Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет**

Кафедра Внутрішньої медицини №3  
Факультет VI по підготовці іноземних студентів

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3  
«29» серпня 2016 р. протокол № 13  
Зав. кафедри \_\_\_\_\_ д.мед.н., професор Л.В. Журавльова

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ**  
для самостійної роботи студентів

з дисципліни «Внутрішня медицина (в тому числі з ендокринологією)  
студенти 4 курсу I, II, III медичних факультетів, V та VI факультетів по підготовці  
іноземних студентів

**Гострі лейкози**

Харків 2016

## «Гострі лейкози»

### Актуальність

Захворюваність усіма видами лейкемій (лейкозів) складає 13 випадків на 100000 населення на рік. Гострі лейкемії складають 1-2% від усіх випадків злоякісних 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 злоякісною пухлиною в педіатричній практиці та складає 1/3 усіх злоякісних 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%.

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

### Навчальні цілі:

- Дати визначення гострим лейкеміям;
- ознайомити з етіологією та патогенезом різних видів гострих лейкемій;
- ознайомити з сучасними класифікаціями гострих лейкемій;
- навчити розпізнавати основні симптоми та синдроми при гострих лейкеміях;
- ознайомити з методами дослідження, які застосовуються для діагностики гострих лейкемій; показаннями та протипоказаннями щодо їх проведення; методиками їх виконання; діагностичною цінністю кожного з них;
- навчити самостійно трактувати результати проведених досліджень;
- навчити розпізнавати окремі види гострих лейкемій;
- навчити призначати лікування при гострих лейкеміях.

### Що повинен знати студент?

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

### Що студент повинен вміти?

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

### 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 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.**

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

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

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

- Mo – 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, слезотеча, 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, внутрішньоцеребральні 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, екстрасистоля, 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, грибові).

### 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. Підвищення ШОЕ.

**Біохімічний аналіз крові:** можливі збільшення  $\gamma$ -глобулінів, серомукоїду, фібрину, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубіну, сечовини та креатиніну, зниження альбуміну.

#### Мієлограма:

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

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

**Молекулярно-біологічні** дослідження дозволяють виявити зміни геному, що відповідають за злоякісну трансформацію гемопоетичних клітин

**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 лейкоміди;
- 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:

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

Підтримуюча терапія:

- Меркаптопурин «Пури-нетол» 60 мг/м<sup>2</sup> на добу всередину;
- Метотрексат 20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень

##### Цитостатична терапія при гострому мієлобластному лейкозі.

Індукція ремісії:

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

Підтримуюча терапія:

- Цитарабін (1000 мг у флаконі) 100 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на добу в/в;
- Циклофосфамід (1000 мг у флаконі) 1000 мг/м<sup>2</sup> на добу в/в.



**iii. Профілактика і лікування нейролейкемії**

Профілактика нейролейкемії повинна розпочинатися рано - в періоді індукційної терапії. На даний час найбільш ефективним визнано комбінований метод, що включає опромінення голови в сумарній дозі 18-24 Гр і ендолюбальне введення метотрексату 12,5 мг/м<sup>2</sup> 4-6 разів з інтервалом 3-5 днів; можливим є поєднання метотрексату і цитозара (30 мг/м<sup>2</sup>). Тестом, що підтверджує діагноз, є дослідження ліквору, очного дна, ЕЕГ, приєднання неврологічної симптоматики. Крім метотрексату, можна вводити і інші цитостатичні препарати: цитозар (30 мг/м<sup>2</sup>), циклофосфан (80-100 мг/м<sup>2</sup>). У разі недостатнього ефекту доцільно використовувати променеву терапію, локальна разова доза становить 50-200 Гр через 1-2 дня, курс продовжують до досягнення клінічного ефекту. Лікування нейролейкозу слід продовжувати до повної санації ліквору.

**iv. 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 Рінгера 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.

**v. Запобігання синдрому бластного лізису.**

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

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

**vi. Імунотерапія.**

- $\alpha_2$ -інтерферон «Альфарона» (5000000 МО у флаконі) по 5000000 МО/м<sup>2</sup> на добу п/ш.

**vii. 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.

**viii. 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).

**ix. Лікування анемії.**

- Трансфузії відмитих еритроцитів.
- Застосування еритропоетину- $\alpha$  «Епоетал» (4000 МО у флаконі) 50 МО/м<sup>2</sup> 3 рази на тиждень.

**x. Лікування геморагічного синдрому.**

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

**xi. Лікування цитостатичної хвороби.**

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

**Надання допомоги при нудоті і блювоті**

Антагоністи серотонінових рецепторів – ондасетрон, гранісетрон, тропісетрон. Ондасетрон застосовується в дозі 8 мг внутрішньовенно струйно за 30 хвилин до введення цитостатиків і далі в режимі безперервної інфузії протягом доби в дозі 1 мг / год протягом 4-7 днів. З метою оптимізації терапії доцільно комбінувати протинудотні засоби з дексаметазоном в дозі 10 мг / добу внутрішньовенно струменево або діазепамом по 5 мг всередину.

**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.**

Прогностичні фактори допомагають визначити протокол та інтенсивність лікування.

*Гострий лімфобластний лейкоз:*

**Сприятливі** прогностичні фактори: вік від 3 до 9 років, кількість лейкоцитів  $<25 \cdot 10^9$ /л ( $<50 \cdot 10^9$ /л у дітей), FAB L1, каріотип лейкозних клітин  $\geq 50$  хромосом і t (12; 21), відсутність ознак ураження ЦНС на момент постановки діагнозу.

**Несприятливі** чинники включають: каріотип лейкозних клітин містить хромосоми, кількість яких є нормальною, але їх морфологія є спотвореною (псевдодиплоїдний каріотип), похилий вік, В-клітинний імунофенотип з наявністю поверхневого або цитоплазматичного імуноглобуліну, наявність раннього попереднику Т-клітинного фенотипу.

Незалежно від прогностичних факторів, ймовірність початкової ремісії  $\geq 95\%$  у дітей і 70 до 90% у дорослих. Серед дітей, 75% або більше досягають безперервної ремісії тривалістю 5 років і більше (навіть пожиттєвої). З дорослих, від 30 до 40% досягають безперервної ремісії понад 5 років.

*Гострий мієлобластний лейкоз:*

Частота індукції ремісії знаходиться в діапазоні від 50 до 85%. Безперервної ремісії тривалістю понад 5 років досягають від 20 до 40% хворих. Частота досягнення тривалої ремісії збільшується до 40-50% у молодих пацієнтів, яким проводиться інтенсивна хіміотерапія або трансплантація стовбурових клітин.

## **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.

**Вірні відповіді за темою «Гострі лейкозії» (початковий рівень знань)**

1. Б	6. Г
2. В	7. Д
3. А	8. Г
4. В	9. Д
5. А	10. Б

## **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. нейрорлейкоз.
- 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 гострих 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. Який шлях введення цитостатиків застосовується для профілактики та лікування нейролейкемії?**

- А. per os.
- Б. внутрішньовенно.
- В. ендолюмбально.
- Г. внутрішньом'язево.

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

- А. флударабін.
- Б. іматиніб.
- В.  $\alpha_2$ -інтерферон.
- Г. алопуринол.
- Д. преднізолон.

**9. Що є показанням для проведення променевої терапії при гострих лейкеміях?**

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

**10. До проявів пригнічення нормального кровотворення при гострих лейкозах відноситься все, крім одного:**

- А. анемічний синдром.
- Б. імунодефіцитний синдром
- В. інтоксикаційний синдром.
- Г. геморагічний синдром.

**Вірні відповіді за темою «Гострі лейкемії» (кінцевий рівень знань)**

1. А	6. А.
2. В	7. В
3. А	8. Г
4. В	9. А
5. Д	10. В

## Ситуаційні задачі.

### №1.

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

### №2

Хворий 35 років, протягом 3 місяців відмічає загальну слабкість, кровоточивість з ясен та періодичні носові кровотечі, підвищення температури тіла до 38°C, сонливість, поганий апетит, зниження маси тіла на 6 кг, нічну пітливість, епізодичне виникнення серцебиття та задишки. Об'єктивно: шкіра бліда, язик сухий, вкритий білим налітом. Пальпуються безболісні шийні та пахвові лімфовузли близько 1,5 см у діаметрі. Пульс – 100/хв., ритмічний. Живіт м'який, дещо болючий в епігастрії. Аналіз крові: еритроцити –  $2,7 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобін – 82 г/л, КП – 0,95, лейкоцити  $186,0 \cdot 10^9/л$ ; мієлобласти 72%, паличко ядерні 4 %, сегментоядерні 3 %, еозинофіли 1%, базофіли – 1%, моноцити – 3%, лімфоцити – 16%, тромбоцити –  $106 \times 10^9/л$ . Діагноз?

- А. Гіпопластична анемія.
- Б. Хронічний лімфолейкоз.
- В. Гострий лімфолейкоз.
- Г. Хронічний мієлолейкоз.
- Д. Гострий мієлолейкоз.

### №3

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%, еозинофіли 0%, базофіли – 0%, нейтрофіли – 46%, моноцити – 4%, лімфоцити – 28%, тромбоцити –  $118 \times 10^9/л$ . Діагноз?

- А. Гіпопластична анемія.
- Б. Хронічний лімфолейкоз.
- В. Гострий лімфолейкоз.
- Г. Хронічний мієлолейкоз.
- Д. Гострий мієлолейкоз.

### №4

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

**№5**

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

**№6**

Пацієнт 27 років звернувся з приводу множинних петехіальних крововиливів на шкірі і слизових. В крові: гемоглобін - 100 г/л, ер -  $3,1 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоц.-  $210 \cdot 10^9/л$ . Спостерігається лейкоцитарний провал в лейкоформулі. ШОЕ-46 мм/год. Діагноз:

- А. Гемофілія
- Б. Лейкемічна реакція
- В. Гострий лейкоз
- Г. Апластична анемія
- Д. Все вище перелічене

**№7**

Хвора А, 28 років поступила зі скаргами на болі в суглобах та кістках, підвищення температури до 39,5°C, загальну слабкість. При огляді стерналгія, збільшення підщелепних, аксиллярних та надключичних лімфовузлів. Вузли м'які рухливі безболісні, стерналгія. Загальний аналіз крові: ер- $2,9 \cdot 10^{12}/л$ , Нб-85 г/л, КП - 0,95, Л- $5 \cdot 10^9$  Г/л, тромбоцити-120,0 Г/л, П-2%, С-3%, М-3%, Л-24%, бласти – 25%, ШОЕ-55 мм/год. Для остаточного підтвердження діагнозу необхідно провести:

- А. УЗД внутрішніх органів
- Б. рентгенографію легень
- В. стернальну пункцію
- Г. біопсію лімфатичних вузлів
- Д. ревмопроби

**№8**

Хворий Р., 23 роки скаржиться на підвищення температури до 38,5°C, загальну слабкість. Об'єктивно: Збільшення підщелепних та аксиллярних лімфатичних вузлів. Вузли м'які, еластичні, рухомі, безболісні. Спленомегалія. Загальний аналіз крові: ер –  $2,0 \cdot 10^{12}/л$ , Нб – 65 г/л; КП – 0,9, тромбоцити –  $35 \cdot 10^9/л$ , Л –  $3,5 \cdot 10^9/л$ : сегментоядерні – 4%, лімфоцити – 6%, бласти – 90%, ШОЕ – 70 мм/год. Якого ускладнення НЕ може бути у хворих з гострим лейкозом?

- А. кахексія
- Б. перехід в хронічну форму
- В. подагра
- Г. крововиливи в головний мозок
- Д. інфекційні ускладнення

**№9**

Хворий скаржиться на загальну слабкість, болі при ковтанні, підвищення температури до 39,5°C. Об'єктивно: геморагічний висип на тулубі, збільшені безболісні шийні та підщелепні лімфатичні вузли, спленомегалія, стерналгія. Загальний аналіз крові: ер –  $2,0$



- \* $10^{12}$ /л, Hb – 65 г/л; КП – 1, тромбоцити –  $32 * 10^9$ /л, L –  $30 * 10^9$ /л: палички – 2%, сегментоядерні – 22%, лімфоцити – 8%, бласти – 68%, ШОЕ – 50 мм/год. В даному випадку в загальному аналізі крові визначаються наступні гематологічні синдроми, КРІМ:
- А. бласти в складі лейкоцитарної формули
  - Б. бластний криз
  - В. прискорення ШОЕ
  - Г. панцитопенія
  - Д. лейкемічний провал

#### №10

Хвора 24 роки скаржитися на загальну слабкість, підвищення температури до 38°C, болі при ковтанні, кровоточивість ясен, появу висипки на тулубі. Об'єктивно: гіпертрофія мигдаликів, явища стоматиту з виразкуванням, ділянками некрозу; збільшення підщелепних, шийних лімфатичних вузлів. Вузли м'які, еластичні рухомі, безболісні. Загальний аналіз крові: ER –  $2,2 * 10^{12}$ /л, Hb – 70 г/л; КП – 1, тромбоцити –  $70 * 10^9$ /л, L –  $45 * 10^9$ /л: сегментоядерні – 18%, лімфоцити – 42%, бласти – 40%, ШОЕ – 50 мм/год. Яка причина виникнення ангіни у хворого?

- А. гіперпластичний синдром
- Б. анемічний синдром
- В. імунодефіцитний синдром
- Г. інтоксикаційний синдром
- Д. геморагічний синдром

#### Вірні відповіді за темою «Гострі лейкемії» (ситуаційні задачі)

1. Д	5. В	9. Г
2. Д	6. В	10. А
3. В	7. В	
4. А	8. Б	

#### **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 гострих лейкозів.
6. Визначити основні клінічні синдроми при гострих лейкеміях.
7. Визначити клінічні особливості лімфобластного та мієлобластного лейкозів.
8. Навести перелік лабораторних діагностичних критеріїв гострих лейкемії.
9. Навести перелік захворювань, з яким слід проводити диференційну діагностику при гострих лейкеміях.
10. Визначити програму лікування гострих лейкемії.
11. Дати характеристику заходам профілактики та визначити прогноз при гострих лейкеміях.

#### **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. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006 “ Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гематологія". Клінічний протокол "Надання медичної допомоги хворим із лейкозами»

3. Окорочков А.Н. Диагностика заболеваний внутренних органов: Т. 4. Диагностика болезней системы крови. – М.: Мед. лит., 2006. – 512 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. 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.