

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
Навчально-науковий інститут
громадського здоров'я та профілактичної медицини
Кафедра сучасних технологій медичної діагностики та лікування

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ
для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю
І6 «Технології медичної діагностики та лікування»

Тема 3. Клінічна оцінка лабораторних досліджень при хронічних лейкеміях.
Диференційна діагностика лейкемій та лейкемоїдних реакцій

Тривалість: 6 годин

Назва компонента освітньої програми:

Клінічні лабораторні дослідження

Київ-2025

Методична розробка практичного заняття за темою **«Клінічна оцінка лабораторних досліджень при хронічних лейкеміях. Диференційна діагностика лейкемій та лейкемоїдних реакцій»** з навчальної дисципліни «Клінічні лабораторні дослідження» для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю І6 «Технології медичної діагностики та лікування».

Авторський колектив:

- д.мед.н, професор, зав. кафедри Натрус Л.В
- к.мед.н, доцент Чичула Ю.В.
- д.б.н., ст.н.с. професор Базалицька С.В.
- асистент закладу вищої освіти Зелінська М.В.

Обговорено та схвалено на засіданні кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол № 4 від 26 листопада 2025 року

Схвалено на засіданні циклової методичної комісії за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол № 3 від 15 грудня 2025 року

1. Актуальність теми

Захворюваність усіма видами лейкемій (лейкозів) у світі складає 13 випадків на 100 тис. населення на рік. Гострі лейкемії виникають у 1-2% від усіх випадків злоякісних новоутворень щорічно. За даними Центру Статистики Раку (США) середній показник захворюваності на лейкемію в 2000 році склала 14,2 на 100 тис населення. За даними Центру медичної статистики МОЗ України захворюваність на гостру мієлоїдну лейкемію у 2018-2020 рр. становила 1,04-0,91 на 100 тис дорослого населення. Така різниця у цифрах свідчить не про низьку захворюваність в Україні, а про недостатній рівень діагностики захворювань крові в нашій державі.

Діагностика злоякісних захворювань кровотворної та лімфоїдної тканин сьогодні ґрунтується на новітніх технологіях і методах. Для точної верифікації форми тієї чи іншої лейкемії необхідно застосовувати аналіз сукупності клінічних, морфологічних, цитохімічних, цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень. В арсеналі лікарів надійшли новітні методи досліджень, які дозволяють провести діагностику захворювань на ранніх доклінічних стадіях розвитку процесу. Але поряд з цим класичний морфологічний метод і сьогодні не втратив свого, часто вирішального, значення.

Загальний аналіз крові, дослідження клітинного складу периферичної крові, пунктатів кісткового мозку та лімфатичних вузлів і нині залишаються надійними та об'єктивними, а окрім того — доступними методами, що дозволяють судити про стан гемопоезу у пацієнта, що обстежується. Знання морфофункціональних особливостей формених елементів крові на різних етапах їх морфогенезу є основою успіху ранньої діагностики і відповідно ефективної патогенетичної терапії онкогематологічних захворювань.

2. Мета заняття

Ознайомити здобувачів вищої освіти із принципами та особливостями клініко-лабораторної діагностики хронічних лейкемій: хронічного лімфобластного та хронічного мієлобластного лейкозів, множинної мієломи.

3. Конкретні цілі.

Згідно з вимогами освітньо-професійної програми в результаті виконання цього практичного заняття здобувачі вищої освіти повинні:

- знати принципи та етапи лейкопоезу;
- знати вимоги до переданалітичних, аналітичних та постаналітичних процесів при дослідженні периферичної крові та кісткового мозку.
- вміти інтерпретувати показники лабораторних досліджень у поєднанні із даними інших клінічних та інструментальних методів для діагностики хронічних лейкемій: хронічного лімфобластного та хронічного мієлобластного

лейкозів, множинної мієломи.

4. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття

Ознайомитися із нормативними документами, галузевими стандартами, протоколами ведення хворих для діагностики хронічних лейкемій: хронічного лімфобластного та хронічного мієлобластного лейкозів, множинної мієломи.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття

Терміни, параметри, характеристики	Визначення чи інші пояснення
ХЛЛ	Хронічний лімфолейкоз
ХМЛ	хронічний мієлоїдний лейкоз
ММ	Множинна мієлома

5. Завдання для практичного заняття

- 1) Визначити та обґрунтувати клініко-лабораторні критерії діагностики хронічних лейкемій: хронічного лімфобластного та хронічного мієлобластного лейкозів, множинної мієломи
- 2) Із використанням клінічних кейсів та ситуаційних задач інтерпретувати зміни лабораторних досліджень при хронічних лейкеміях у співставленні із клінічною картиною та додатковими методами дослідження.

6. Тематичний лекторіум

6.1. Хронічний лімфолейкоз

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) є найбільш поширеним видом лейкозів у дорослих в західному світі із захворюваністю 4,2/100 тис. на рік. Захворюваність збільшується з віком, вища у чоловіків, ніж у жінок, і вища у білих, ніж в інших расових групах. Середній вік при постановці діагнозу становить 72 роки. Дослідження повногеномного пошуку асоціацій, генотипування поліморфізму поодиноких нуклеотидів у великій кількості пацієнтів з ХЛЛ та контрольних групах свідчать про ряд локусів, пов'язаних зі злегка підвищеним ризиком ХЛЛ.

Клінічна картина

Пацієнти можуть звернутися з лімфаденопатією, системними симптомами, такими як втома, нічна пітливість та втрата ваги, чи симптомами анемії чи інфекційних хвороб. Однак, більш ніж у 80% пацієнтів в даний час

діагностування є випадковим при черговому дослідженні розгорнутого аналізу крові. Клінічна оцінка повинна дослідити сімейний анамнез лімфоїдних злоякісних пухлин, визначити клінічну стадію і визначити, симптоми стадії В (лихоманка, втрата ваги, виражена слабкість і нічна пітливість) і цитопенія пов'язані з ХЛЛ, інфільтрацією кісткового мозку, імунним руйнуванням або гіперспленізмом, або для цього є альтернативні причини.

Діагностика

Дослідження пацієнтів безсимптомної стадії А на момент постановки діагнозу повинно включати: загальний аналіз крові та ретикулоцитів, прямий антиглобулінової тест, імунофенотипування, біохімію з профілактичною метою та дослідження імуноглобулінів сироватки.

Додаткові дослідження проводяться перед початком терапії та включають обстеження щодо делеції TP53 та інфекції гепатитів В і С для пацієнтів, які мають отримувати інтенсивну хіміотерапію та/або імунотерапію. Тестування на ВІЛ повинне проводитися у відповідності з національними рекомендаціями. Обстеження кісткового мозку не є суттєвим для діагностики ХЛЛ, але є обов'язковим для визначення повної відповіді. Крім того, це обстеження передбачено при визначенні причин попереднього лікування цитопеній та їх продовженого подальшого лікування. Біопсія лімфатичних вузлів передбачена, коли є невизначеність діагностичних або клінічних підозр щодо лімфоматозних трансформацій.

Якщо є клінічна підозра щодо можливості значного збільшення лімфатичних вузлів грудної, черевної порожнини або малого тазу або трансформацію захворювання, то використання КТ рекомендується за стандартними протоколами лікування рефрактерної лімфоми. Немає ніяких доказів на підтримку поточного рутинного КТ спостереження за безсимптомними пацієнтами після лікування ХЛЛ.

6.2. Хронічний мієлоїдний лейкоз

Захворюваність на хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) дорівнює від 1 до 2 на 100 тис. населення на рік та складає 15-20% від усіх випадків гемобластозів у дорослих. Спостерігається незначне превалювання нозології серед чоловіків у порівнянні з жінками – співвідношення випадків дорівнює 1,7 до 1,0. Натомість, не визначено істотної етнічної чи географічної схильності до розвитку ХМЛ. Середній вік маніфестації захворювання становить 60-65 років, хоча в країнах, в яких популяція молодша, медіана віку є меншою. Так, середній вік хворих в Україні, на момент встановлення діагнозу, складає 43 роки.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 397 підтверджених випадків ХМЛ (176 – у чоловіків, 171 – у жінок). Показник захворюваності на ХМЛ склав 0,87 випадків на 100 000 населення, в тому числі 0,94 на 100 000 чоловічого населення, 0,81 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХМЛ на

онкологічному обліку перебувало 1977 пацієнтів, а станом на 01.04.2015 року – 2401 пацієнт.

Клінічна картина

ХМЛ може бути запідозрений на підставі оцінки клініко-гематологічних показників (лейкоцитоз та зміни в лейкоцитарній формулі – збільшенням кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитоз) за результатами загального аналізу крові, проведеного з будь якого приводу. Крім того, у пацієнта можуть бути наявні симптоми інтоксикації – В-симптоми (нездужання, нічна пітливість, субфебрильна/фебрильна температура тіла та втрата ваги), спленомегалія.

Однак, наведена клінічна картина не є специфічною для ХМЛ, а зустрічається при більшості онкогематологічних та онкологічних нозологій

Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога:

✓ Лейкоцитоз зі змінами в лейкоцитарній формулі – збільшення кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитоз у загальному аналізі крові.

✓ Збільшення селезінки (спленомегалія).

✓ Симптоми інтоксикації (В-симптоми):

a) Нічне профузне спітніння впродовж 1-го місяця без ознак інфекції.

b) Значна втома.

c) Температура тіла вище 38⁰ С не менш ніж 2 тижні без ознак інфекції.

d) Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців.

Діагностика

Діагноз хронічного мієлоїдного лейкозу встановлюється на підставі підтвердження наявності злоякісного новоутворення, яке походить із мієлоїдної тканини з t(9;22)(q3.4;q1.1), так званої філадельфійської хромосоми, яку визначають за допомогою цитогенетичного дослідження, і наявністю BCR-ABL транскрипту, який виявлено методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в зразках периферійної крові або кісткового мозку. Також, за даними цитогенетичних та молекулярногенетичних досліджень проводиться моніторування відповіді на терапію пацієнтів із ХМЛ. Ці обстеження необхідні для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

Лабораторні дослідження:

✓ Загальний аналіз крові із визначенням рівня лейкоцитів, їх кількості

✓ рівня тромбоцитів; еритроцитів, гемоглобіну, ШОЕ ;

✓ Біохімічний аналіз крові (лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрансфераза, аспартаттрансфераза, глюкоза, лужна фосфатаза, сечова кислота, натрій, кальцій, калій);

✓ Коагулограма;

✓ Обстеження на сифіліс, ВІЛ (за згодою);

✓ Обстеження на гепатит В, С, при позитивних результатах – кількісна

- ✓ ПЛР і консультація інфекціоніста;
- ✓ Загальний аналіз сечі;
- ✓ Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 повинна проводитися кожні 6 місяців до досягнення великої молекулярної відповіді (BCR-ABL<0,1%), потім кожні 6 місяців терапії.

- ✓ Диференційне забарвлення хромосом метафаз клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 метафаз) повинне бути виконане на 3, 6 і 12 місяць терапії, поки не буде досягнута повна цитологічна відповідь, потім кожні 12 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців. Як тільки досягається повна цитогенетична відповідь, може бути використаний метод FISH на клітинах крові для моніторингу відповіді на терапію ІТК. Якщо може бути забезпечений адекватний молекулярний моніторинг за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі, можливо обійтися без цитогенетичних тестів (йдеться про ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку та FISH на клітинах крові).

- ✓ Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді (застереження, невдачі, прогресії) на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК або в будь-який інший період, коли визначена відсутність відповіді на терапії, ФА або БК. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3 місяці терапії ІТК є бажаним, але не обов'язковим.

Інструментальні дослідження: ультразвукове дослідження черевної порожнини (з визначенням розмірів селезінки та печінки) та заочеревинного простору, малого тазу

6.3.Множинна мієлома

Питома вага множинної мієломи (ММ) складає 1 % від усіх злоякісних захворювань та 10 % – в структурі гемобластозів. Захворюваність чоловічого та жіночого населення суттєво не відрізняється. Більшість випадків захворювання на ММ припадає на людей, віком понад 60 років.

ММ відноситься до парапротеїнемічних гемобластозів, діагноз встановлюється на основі морфологічної верифікації патологічного процесу (аспірації кісткового мозку) та виявленні парапротеїнів у сироватці крові та сечі у закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), у яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування .

Клінічна картина

Діагноз ММ за відсутності специфічних клінічних проявів може бути запідозрений на підставі оцінки гематологічних показників (загальний гемоглобін, кількість еритроцитів, рівень лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, а також рівня загального білка, креатиніну та сечовини) за результатами клінічного аналізу периферичної крові та літичних уражень кісток за результатами

рентгенологічного дослідження.

Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога

- ✓ Болі в кістках, обмеження рухів;
- ✓ Виражена загальна слабкість;
- ✓ Порушення функції нирок;
- ✓ Задишка;
- ✓ Запаморочення;
- ✓ Анемія, підвищений рівень ШОЕ.

Діагностика

Діагностика ММ полягає у підтвердженні сукупності клініко гематологічних ознак:

- плазмоклітинної інфільтрації кісткового мозку;
- ураження кісток;
- позакісткового розповсюдження пухлини;
- секреції моноклонального протеїну.

Мієлограма та визначення парапротеїнів є основними заходами в діагностиці ММ. Визначення М-протеїну (парапротеїну сироватки крові та сечі) дозволяє встановити варіант ММ.

Біопсія кісткового мозку (аспіраційна або трепанобіопсія) дозволяє виявити його ураження (більше 10% плазматичних клітин в аспіраті). За наявності м'якотканинного компонента (екстрамедулярної мієломи) повинна виконуватись хірургічна біопсія в найбільш клінічно значущому місці.

Рентгенологічне дослідження є обов'язковим методом для стадіювання захворювання. Усі пацієнти повинні пройти рентгенографію плоских кісток: черепа, шийного, грудного та поперекового відділів хребта в прямій та боковій проекціях, плечових, стегнових кісток та тазу, а також органи грудної клітки.

Лабораторні дослідження

✓ загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням формули, тромбоцитів та ШОЕ;

✓ біохімічне дослідження крові із визначенням рівня сечовини, креатиніну, загального, прямого та непрямого білірубіну, ЛДГ, бета2-мікроглобуліну, сечової кислоти, кальцію, СРБ; визначення білкових фракцій методом електрофорезу (кількість М-протеїну);

- ✓ аспірація кісткового мозку;
- ✓ трепанбіопсія кісткового мозку (за необхідності);
- ✓ визначення рівня білка у добовій сечі та білка Бенс-Джонса;
- ✓ визначення рівня та типу нормальних імуноглобулінів IgG, IgA, IgM в сироватці крові та сечі.

Інструментальні методи дослідження:

- ✓ рентгенографія кісток скелету: черепа та усіх відділів хребта(грудного, поперекового) в прямій та боковій проєкціях, стегнових кісток та тазу, кісток грудної клітки (ребра, лопатки, ключиці);
- ✓ МРТ при підозрі на компресію спинного мозку;
- За необхідності:
 - ✓ остеосцинтиграфія (за необхідності).
 - ✓ УЗД органів черевної порожнини;
 - ✓ КТ ший, ОГК, ОЧП та м малого тазу з в/в посиленням.

7. Завдання для самоконтролю

- 1) Охарактеризувати етіологію, патогенез ХЛЛ, описати типову клінічну картину захворювання.
- 2) Охарактеризувати діагностичні підходи ХЛЛ.
- 3) Охарактеризувати етіологію, патогенез ХМЛ, описати типову клінічну картину захворювання.
- 4) Охарактеризувати діагностичні підходи ХМЛ.
- 5) Охарактеризувати етіологію, патогенез ММ, описати типову клінічну картину захворювання.
- 6) Охарактеризувати діагностичні підходи ММ.

8. Рекомендована література та навчальні матеріали

<http://medstandart.net/browse/1992>

<https://www.dec.gov.ua/mtd/gostryj-limfoblastnyj-lejkoz/>

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_439_akn_hll.pdf

<http://medstandart.net/browse/1989>

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_711_ykpmh_hml.pdf

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_711_akn_hml.pdf

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_710_ykpmh_mm.pdf