МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім.О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Уніфіковані МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

(для кафедр внутрішньої медицини 1-4)

**з гематології**

для студентів 4 курсу

**Навчальна дисципліна**

«Внутрішня медицина, в тому числі ендокринологія»

**Освітній рівень** другий (магістерський)

**Галузі знань** 22 Охорона здоров’я

**Спеціальність** 222 Медицина

**Освітня програма** ОПП Медицина

КИЇВ – 2022

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Уніфіковані МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ (для 1-4 кафедр внутрішньої медицини) до практичних занять з гематології 4 курсу з навчальної дисципліни «Внутрішня медицина, в тому числі ендокринологія».

Київ - 2022

У60

УДК 61:612.43]-054.62(076+072)=111

Складається відділенням внутрішньої медицини №4.

Автори:

Лизогуб В.Г., професор, д.мед.н., Шипулін В.П., професор, д.мед.н., Чернявський В.В., професор, д.мед.н., Пліскевич, к.мед.н., Шараєва М.Л., к.мед.н., Мошковська Ю.О., к.мед.н., Мельничук І.О., к.мед.н., Бєлікова Ю.О., Ph.D., Крушинська Н.А., к.мед.н., Моцак Т.М., Ph.D., Тиравська Ю.В., Ph.D., Слободяник О.В., Кузьменко Л.А., Галич В.М.

Рецензенти:

Дягіль І.С., професор, д.мед.н., Крячок І. А., професор, д.мед.н.

ISBN

Уніфіковані МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ (для 1-4 кафедр внутрішньої медицини) з гематології 4 курсу з навчальної дисципліни «Внутрішня медицина, в тому числі ендокринологія». – Київ, 2022. – 95 с.

УДК 61:612.43]-054.62(076+072)=111

Затверджено вченою радою НМУ імені О.О. Богомольця

(Протокол № 4 від 1грудня 2022 р.)

©Колектив авторів, 2022.

© О. О. Богомольця Нац

Медичний університет, 2022.

Видавництво

Київ 2022

Зміст

Основи діагностики, лікування та профілактики основних гематологічних захворювань.

1.Анемія. 5

2.Гострий лейкоз. 24

3.Хронічний лейкоз. 45

4. Лімфома. Мієлома. 64

5.Гемофілія і тромбоцитопенія. 81

***Основи діагностики, лікування та профілактики основних гематологічних захворювань.***

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ з теми:

АНЕМІЯ

1. **Мета уроку:**

Навчити студентів збирати скарги та анамнез, проводити фізикальне обстеження хворих на анемію.

Ознайомити студентів з конкретними методами обстеження, які використовуються для діагностики анемії, ознайомити з показаннями до їх застосування, методикою їх проведення, діагностичною цінністю кожного з цих методів.

Навчити студентів інтерпретувати результати обстеження, правильно формулювати діагноз, проводити та аналізувати диференційну діагностику.

Навчити студентів складати протокол лікування хворого на анемію з урахуванням клінічних особливостей перебігу захворювання та наявності супутньої патології.

1. **Компетенції (формування компетенцій):**

1. Вміти з'ясовувати та аналізувати скарги хворих на анемію.

2. Навчити студентів розпізнавати основні симптоми та синдроми у хворих на анемію.

3. Удосконалити методику фізикального обстеження хворих на анемію.

4. Вміти визначити стадію анемії у конкретного хворого та поставити діагноз.

5. Вміти призначити оптимальний алгоритм діагностики хворих на анемію.

6. Навчити студентів самостійно інтерпретувати дані інструментальних та лабораторних методів дослідження, що використовуються в діагностиці анемії.

7. Інтерпретувати дані дослідження крові при різних варіантах анемії.

8. Призначити схему лікування та підтримуючої терапії анемії.

1. **План і структура уроку.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Назва сцени** | **Опис стадії** | **Рівні асиміляції** | **час** |
| **Підготовчий етап** | | | |
| Організаційні заходи  Перевірка трудових книжок  Постановка цілей навчання та мотивація  Контроль початкового рівня знань:  1. Етіологія і патогенез  2. Клініка  3. Діагностика  4.Диференційна діагностика  5. Лікування | Методи контролю теоретичних знань:  - індивідуальне теоретичне опитування;  - тестовий контроль;  - розв'язування типових задач. | Питання  Типові завдання  Тести  Письмові теоретичні завдання  Таблиці  Картинки  Структурно-логічні схеми  Аудіо та відеоматеріали. | 45-60 хв. |
| **Основна сцена** | | | |
| Формування практичних навичок  1. Збір анамнезу та фізикальне обстеження хворих на різні форми анемії.  2. Розшифровка аналізів крові на анемію.  Формування професійних навичок  1. Спостерігайте за пацієнтом  2. Скласти план обстеження хворого.  3. Скласти план лікування хворого на анемію. | Методика формування практичних навичок:  Практичний тренінг  Методика формування професійних навичок:  навчання вирішенню типових і нетипових ситуаційних задач (реальних клінічних, змодельованих, текстових) | Алгоритм формування практичних навичок.  Професійні алгоритми формування професійних навичок;  пацієнтів, історії хвороби, ситуаційні задачі | 100-150 хв. |
| **Завершальний етап** | | | |
| Контроль і корекція рівня практичних умінь і професійних навичок | Методи контролю практичних навичок:  Індивідуальний контроль практичних навичок та їх результатів  Методи контролю професійної майстерності:аналіз та оцінка результатів клінічної роботи студентів | Результати роботи з пацієнтом, з історією хвороби.  Нетипові ситуаційні задачі. | 45-60 хв. |
| Підбиття підсумків уроку: теоретичне, практичне, організаційне |  |  | 5-10 хв. |
| Домашнє завдання | Орієнтовна карта для самостійної роботи з літературою. Рекомендована література (основна, додаткова) |  | 5 хв. |

1. **Зміст теми уроку**

Анемія - це патологічний процес, що характеризується зменшенням кількості еритроцитів і концентрації гемоглобіну в одиниці об'єму крові та розвитком гіпоксії в тканинах організму. Нормальний рівень гемоглобіну у чоловіків становить (130 - 164) г/л, у жінок - (120 - 145) г/л; кількість еритроцитів у чоловіків - (4 - 5) × 1012/л, у жінок - (3,7 - 4,7) × 1012/л.

**Епідеміологія**

Поширеність анемії в популяційних дослідженнях здорових невагітних людей у Сполучених Штатах становить приблизно 4% чоловіків і 8% жінок.

Міжнародна дистрибуція:

Згідно з дослідженнями, поширеність анемії в Канаді та Північній Європі така ж, як і в США. У бідних країнах, як показують дослідження, поширеність анемії в 2-5 разів вища, ніж у Сполучених Штатах.

Дієтичні чинники з дефіцитом заліза і, меншою мірою, дефіцитом фолієвої кислоти відіграють ключову роль у збільшенні кількості анемій. Популяції, які споживають мало м’яса у своєму раціоні, мають високу захворюваність на залізодефіцитну анемію, оскільки залізо в м’ясі краще засвоюється з їжі, ніж неорганічне.

Серповидно-клітинна анемія поширена в Африці, Індії, Саудівській Аравії та Середземномор’ї. Таласемія є найпоширенішим генетичним захворюванням крові, виявленим у Південно-Східній Азії.

Хронічна анемія є поширеною серед груп населення з високим рівнем захворюваності на хронічні інфекційні захворювання (наприклад, малярія, туберкульоз, синдром набутого імунодефіциту [СНІД]), і це частково посилюється соціально-економічним статусом цих груп населення та їх обмеженим доступом до належної медичної допомоги. .

А яка статистична ситуація з рівнем захворюваності в Україні?

В основі розвитку анемічних станів лежать різні патологічні процеси, в більшості випадків анемія є вторинною і розглядається разом з основним захворюванням. Тому важлива своєчасна діагностика анемії, виявлення захворювань, що їх викликали, лікування та профілактика.

**Етіологія**

***Класифікація анемій за етіологією та патогенезом***

*I. Анемія, спричинена крововтратою.*

1. Гостра постгеморагічна анемія.

2. Хронічна постгеморагічна анемія.

*ІІ. Анемія, викликана порушенням кровотворення.*

1. Анемія, викликана порушенням утворення гемоглобіну:

а) анемія, спричинена дефіцитом заліза;

б)анемія, викликана перерозподілом заліза (інфекції та запалення);

в) анемія, спричинена порушенням синтезу або утилізації порфіринів;

г) анемія, спричинена порушенням синтезу гему та глобіну.

2. Анемія, викликана порушенням синтезу ДНК або РНК (мегалобластна анемія).

3. Анемія, зумовлена порушенням поділу еритроцитів (дизеритропоетична).

4. Анемія, спричинена пригніченням проліферації клітин кісткового мозку.

5. Анемія, зумовлена заміщенням кровотворного кісткового мозку пухлинним процесом.

6. Анемія, зумовлена порушенням вироблення еритропоетину або появою його інгібіторів:

а) анемії внаслідок зниження потреби в кисні (гіпотиреоз, голодування, ендокринна патологія);

б) анемія внаслідок посиленого руйнування еритропоетину (еритроцитарна аплазія).

III. Анемія, пов'язана з підвищеним руйнуванням еритроцитів.

1. Спадкові гемолітичні анемії:

а) викликана порушенням структури мембрани еритроцита;

б) внаслідок порушення активності ферментів еритроцитів;

в) зумовлені порушенням структури або синтезу гемоглобіну (таласемія, серповидноклітинна анемія).

2. Набута гемолітична анемія:

а) внаслідок дії антитіл (імунні);

б) викликана зміною структури мембрани еритроцита внаслідок соматичної мутації (хвороба Маркіафава-Мікелі);

в) зумовлені механічним пошкодженням мембрани еритроцитів (маршова гемоглобінурія, протези клапанів серця, гемангіоми, ДВЗ-синдром та ін.);

г) викликані хімічним пошкодженням еритроцитів;

д) внаслідок дефіциту вітамінів (Е, В12, фолієвої кислоти);

е) викликані руйнуванням еритроцитів паразитами (малярія, токсоплазмоз).

**Класифікація анемій за кольоровим показником**

|  |  |
| --- | --- |
| **Індекс кольору** | **Види анемії** |
| Гіпохромія еритроцитів (ДІ <0,86) | ЗДА, таласемія |
| Нормохромія еритроцитів (ДІ в межах 0,86 - 1,05) | Гемолітична, апластична, часткова еритроцитарна аплазія, анемія хронічних захворювань |
| Гіперхромія еритроцитів (ДІ> 1,06) | B12-дефіцит, фолієва кислота та ін. |

**Класифікація анемій за розміром еритроцитів**

|  |  |
| --- | --- |
| **Середній об'єм еритроцитів** | **Види анемії** |
| Макроцитарний (MCV > 100) | B12-дефіцит, фолієва кислота та ін. |
| Нормоцитарний  (MCV в діапазоні 81 – 94) | Гемолітична, апластична, часткова еритроцитарна аплазія, анемія хронічних захворювань |
| Мікроцитарний (MCV < 80) | ЗДА, таласемія |

**1. Постгеморагічна анемія**

Гостра постгеморагічна анемія - це анемія, викликана внутрішньою або зовнішньою кровотечею, що характеризується зниженням кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну в крові. Мінімальна кровотеча, при якій виникають клінічні прояви, становить (500 - 700) мл.

**Етіологія**

Анемії, викликані втратою крові, завжди є вторинними. Вони можуть бути викликані деструктивними ураженнями внутрішніх органів і тканин (ерозія, виразка, варикозне розширення вен, руйнування судинної стінки внаслідок пошкодження або розпаду пухлинної тканини), набутими або спадковими геморагічними діатезами, передозуванням антикоагулянтів. Крововтрата може бути видимою (кров'яна блювота, маткова, носова, легенева кровотеча, мелена, кровотеча з ран) або прихованою (внутрішньою) - плевральна та перикардіальна порожнини (гемоторакс, гемоперикард), у черевній порожнині (позаматкова вагітність), внаслідок розтину. аорти, шлунково-кишкові кровотечі та ін.

**Патогенез**

1. Гіповолемія є основним фактором патогенезу, що призводить до активації симпатоадреналової системи. Гостра крововтрата супроводжується швидким зменшенням об'єму крові і розвитком геморагічного шоку. Компенсаторна активація симпатоадреналової системи забезпечує відтік крові з депо для нормалізації гемодинаміки.

2. Розвивається перерозподіл крові, підвищується в'язкість, внаслідок чого відбувається внутрішньосудинна агрегація формених елементів.

3. Погіршення капілярного кровотоку (утворення мікротромбів) викликає гіпоксію тканин органу.

4. Внаслідок зменшення венозного кровотоку зменшується серцевий викид. Розвивається компенсаторна тахікардія.

5. Погіршення мікроциркуляції блокує відкриття судин, сприяючи тромбозу.

6. При утворенні агрегатів з еритроцитів шок набуває незворотного характеру.

**Клініка**

Клініка гострої постгеморагічної анемії: синдром гострої судинної недостатності (колапс, шок, непритомність), наростаюча гіпоксія та симптоми основного захворювання, що спричинило крововтрату.

У хворих спостерігається блідість шкірних покривів, запаморочення, втрата свідомості, загострення рис обличчя, холодний піт, нудота, блювання, судоми. Спостерігаються зниження артеріального тиску, ниткоподібно прискорений пульс, тахіпное.

**Діагностика**

При діагностиці гострої постгеморагічної анемії необхідно визначити її фазу, особливо при прихованій кровотечі. У першу добу розпізнавання такої анемії утруднене через надходження в кров депонованої крові та рефлекторного звуження кровоносних судин, що зменшує площу мікроциркуляторного русла. Цей період визначається як рефлекторна фаза компенсації. Через 1-2 дні втрачена кров заміщується тканинною рідиною, відновлюється об'єм судинного русла, відбувається гемодилюція (розрідження крові). Цей період відповідає гідремічній фазі компенсації, триває 2-3 доби. Характеризується однаковим зниженням гематокриту, кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну. Анемія нормохромна нормоцитарна. Через 4-5 діб починається кістковомозкова фаза компенсації. Спостерігається значне збільшення кількості ретикулоцитів і лейкоцитів зі зсувом лейкоцитарної формули вліво до метамієлоцитів. У пунктаті кісткового мозку виявляється підвищений вміст еритроїдних елементів до (30 - 40)% з прискореним дозріванням нормоцитів. Співвідношення лейкоцитів і еритроцитів стає рівним (1: 1). Ці зміни є закономірним наслідком підвищення концентрації еритропоетину в сироватці крові пацієнта після гострої крововтрати, що викликає підвищення проліферативної активності клітин – попередників еритропоезу III класу зрілості (еритропоетинчутливих). повтор

Гостра постгеморагічна анемія вимагає своєчасної діагностики та оцінки крововтрати.

**Лікування**

Способи зупинки кровотечі залежать від етіологічних факторів кровотечі та її локалізації. Для місцевої зупинки кровотечі використовують гемостатичну губку, фібринову плівку з тромбіном, біоклей, 5% розчин амінокапронової кислоти. Заповнення втраченого об'єму крові та лікування гострої судинної недостатності здійснюється шляхом комбінованого застосування кровозамінників і донорської крові. В першу чергу вводять сольові кристалоїдні розчини: ізотонічний натрію хлориду, Рінгера. Оскільки розчини електролітів швидко переміщуються з судинного русла в тканини, об'єм плазми крові збільшується лише на 25% від загального об'єму введеного розчину. Тому при ліквідації крововтрати об'єм інфузії ізотонічних розчинів повинен перевищувати об'єм крововтрати в 3-4 рази.

Розчини кристалоїдів використовують як початковий і основний засіб при втраті (500 - 700) мл крові. При втраті (750 - 1000) мл крові, крім кристалоїдів, вводять колоїдні плазмозамінники, а при крововтраті більше 1 л (20% еритроцитів) - препарати крові та колоїдні розчини.

При різкому зниженні артеріального тиску до кристалоїдних розчинів одноразово додають (1 - 2) мл 0,2% розчину норадреналіну гідротартрату, гідрокортизону або преднізону. Переливання свіжої еритроцитарної маси застосовують при крововтраті більше 1 - 1,5 л і показниках гемоглобіну менше 80 - 70 г / л.

Оптимальне співвідношення кристалоїдних і колоїдних розчинів (реополіглюкін і альбумін) 2:1.

Після зупинки кровотечі та стабілізації гемодинаміки лікування таке ж, як і при залізодефіцитній анемії.

Вітамін В12, фолієва кислота та інші стимулятори кровотворення не показані при гострій постгеморагічній анемії.

**2. Залізодефіцитна анемія**

Залізодефіцитна анемія – захворювання, при якому знижується вміст заліза в сироватці крові, кістковому мозку та депо. В результаті порушується утворення гемоглобіну, а згодом і еритроцитів. Виникає гіпохромна анемія і трофічні розлади в тканинах.

**Етіологія і патогенез**

**Основні етіологічні фактори розвитку залізодефіцитної анемії**

|  |
| --- |
| **I.**Захворювання шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються хронічною крововтратою: виразкова хвороба, рак різної локалізації, геморой і тріщини прямої кишки, ерозивнагастропатія, дуоденіт, неспецифічний виразковий коліт, глистні інвазії та ін. |
| **II.**Захворювання травного тракту з порушенням всмоктування заліза: антеральні захворювання (резекція), амілоїдоз кишечника, хронічний ентерит, синдром мальабсорбції. |
| **ІІІ.**Захворювання сечостатевої системи, ускладнені мікро- та макрогематурією: ниркова форма геморагічного васкуліту, хронічні гломерулонефрити та пієлонефрити, поліпоз сечового міхура, туберкульоз нирок, хвороба Берже, сечокам'яна хвороба, лейоміофіброма, рак сечовивідних шляхів, рак шийки матки, мено- та метрорагії яєчників , тривалі і рясні менструації та ін. |
| **IV.**Захворювання ендокринної системи: мікседема, хронічна надниркова недостатність, гіпофункція гіпофіза та ін. |
| **V.**Захворювання серцево-судинної системи: гіпертонічна хвороба з частими носовими кровотечами, позапечінкова портальна гіпертензія, розшарування аорти, атеросклероз мезентеріальних судин. |
| **VI.**Захворювання органів дихання: гемосидероз легенів, рак легень і бронхів, бронхоектатична хвороба, туберкульоз, гнійні захворювання легень. |
| **VII**. Захворювання системи крові: гемобластози, гіпопластичні та апластичні анемії, ускладнені кровотечею, хвороба Маркіафава-Мікелі, тромбоцитопенія, геморагічний діатез, гемофілія, коагулопатія. |
| **VIII**. Захворювання, що супроводжуються перерозподілом заліза: септичні стани, туберкульоз, гострі інфекції, саркоїдоз, хронічний остеомієліт, хронічні мікози, апостематозний нефрит, гострий пієлонефрит, карбункул нирки, гнійні захворювання, ревматоїдний артрит. |
| **IX.**Вагітність, лактація, регулярна безконтрольна здача крові. |

**Клініка**

При значному зниженні гемоглобіну виникають симптоми, пов'язані з недостатнім постачанням тканин киснем: слабкість, серцебиття, запаморочення, задишка, непритомність.

**Симптоми анемічної гіпоксії:**тахікардія, артеріальна гіпотензія, задишка при фізичному навантаженні, запаморочення та вертиго, біль у ділянці серця, парестезії кінцівок, блідість шкірних покривів, набряки кінцівок.

**Симптоми сидеропенічного синдрому:** втома, втрата пам'яті, головний біль, спотворення смаку, м'язова слабкість, випадання волосся, ламкість нігтів, спотворення нюху, «посиніння» склер, гіпоанацидний гастрит, сухість шкіри, нічний енурез, нетримання сечі, утруднене ковтання, поколювання язика.

**Симптоми синдрому метаболічної інтоксикації:** субфебрильна температура, тахікардія, втома, втрата пам'яті, головний біль.

**Діагностика**

Критерії лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії

1. Знижений рівень гемоглобіну

2. Кольоровий показник менше 0,86 (гіпохромія)

3. Морфологічні зміни еритроцитів - мікроцитоз у поєднанні з анізоцитозом, пойкілоцитозом.

4. MСN - менше 27 пг

5. MСNС - менше 33%

6. MCV - менше 80 фл

7. Середній діаметр еритроцитів менше 7,55 ± 0,009 мкм.

8. Кількість ретикулоцитів без змін (2-10:1000)

9. Сироваткове залізо знижено (у жінок - менше 12 мкмоль/л; у чоловіків - менше 13 мкмоль/л)

10. Загальна залізозв'язуюча здатність сироватки крові підвищена (вище 85 мкмоль/л)

11. Насиченість трансферину залізом знижена (менше 16%).

12. Зниження рівня феритину (менше 15 мкг/л)

**Диференційна діагностика**

Диференціальна діагностика в першу чергу проводиться з іншими видами гіпохромної анемії - станами, при яких порушення синтезу гемоглобіну викликані не дефіцитом заліза, а іншими факторами. До цієї групи належать спадкові та набуті анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів і гему.

**Типовий аналіз крові на ЗДА**

|  |  |
| --- | --- |
| *Нb* | 80 г/л; |
| Кількість еритроцитів | 3,5/л; |
| Індекс кольору | 0,7; |
| Тромбоцити | 250/л; |
| Лейкоцити | 4,7/л; |
| Еозинофіли | 2,5%; |
| Базофіли | 0,5%; |
| Паличкоядерні | 2%; |
| Сегментоядерні | 65%; |
| Лімфоцити | 24%; |
| Моноцити | 6%; |
| ШОЕ | 22 мм/год. |
| Особливості червоної крові: анізоцити, гіпохромія та мікроцитоз еритроцитів. | |

**Лікування**

1. Усунення причини дефіциту заліза

2. Призначення пероральних препаратів заліза (добова доза - 2-3 мг елементарного заліза на 1 кг маси тіла):

• Сорбіфер - по 1 таблетці 2 рази на день

• Ранферон - по 1 таблетці 2 рази на день

• Тардиферон - по 1 таблетці 2 рази на день

Інші

( слід зауважити, що прийом препаратів заліза можуть викликати нудоту , блювоту, в деяких випадках нетерпиму, а також приводити до зафарблення стільця в чорний колір)

Курс пероральної терапії повинен бути тривалим (не менше 1-1,5 місяців). Зазвичай лікування таблетками заліза триває 2-3 місяці.

3. Харчування хворих має бути повноцінним з включенням м'ясних продуктів, овочів і фруктів, різноманітним.

4. Гемотрансфузії не можна застосовувати без життєвих показань.

5. Для парентерального введення препарати призначають тільки за спеціальними показаннями.

6. Профілактичне призначення препаратів заліза проводиться:

- всім жінкам, у яких місячні триваютьбільше 5 днів протягом багатьох років;

- вагітні з явним або латентним дефіцитом заліза повинні приймати препарати заліза протягом всієї вагітності, а також після пологів і лактації;

- постійним донорам протягом 2 тижнів після здачі крові призначити препарати заліза.

**3. В12 (фолієва) -дефіцитна анемія**

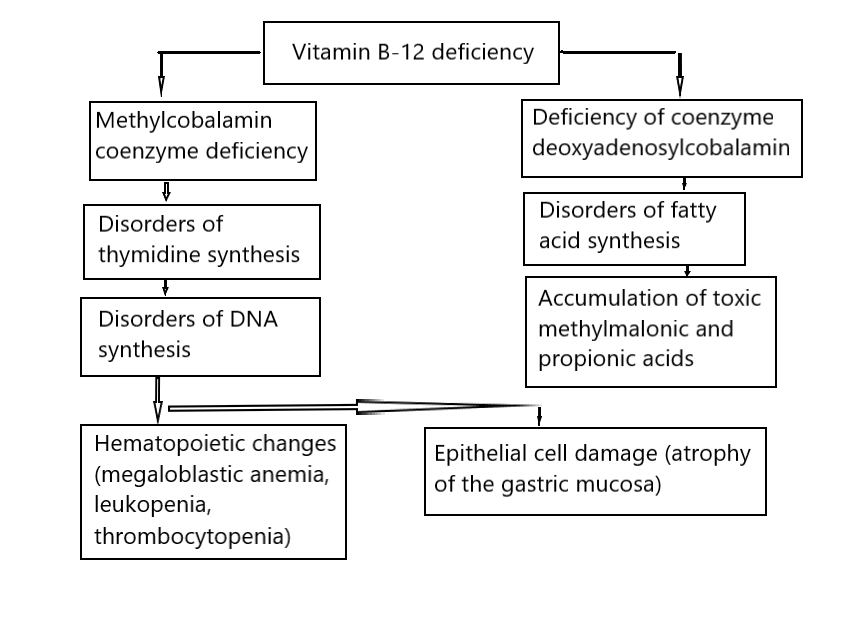
В12 (фолієводефіцитна) анемія — група анемій, при яких порушується синтез ДНК і РНК, що призводить до порушення кровотворення, появи мегалобластів і руйнування еритрокаріоцитів у кістковому мозку, зниження еритроцитів і гемоглобіну, лейкопенії, а також змінам в деяких органах і системах (нервова система, травна система).

**Етіологія і патогенез**

Причини В12 (фолієводефіцитної) анемії: тривале недостатнє надходження вітаміну В12 з їжею; тотальна резекція шлунка, рак шлунка, поліпи шлунка і кишечника, регіонарний ентерит, резекція тонкої кишки, хронічний алкоголізм, дивертикули шлунково-кишкового тракту, глистові інвазії, спру, аутоімунні процеси, вагітність, вроджена недостатність внутрішнього фактора або білку транспортера транскобаламіну.

Вітамін В12 міститься тільки в продуктах тваринного походження, в основному в печінці, м'ясі, яйцях і рибі. Добова потреба дорослої людини у вітаміні В12 становить 3-4 мкг. Частина вітаміну В12 синтезується мікрофлорою кишечника.

**Патогенез В12-дефіцитної анемії**



**Клінічна картина:**

1. Анемічний синдром: блідість шкіри та слизових оболонок, субіктеричність шкіри та склер; субфебрильна температура; задишка, серцебиття, слабкість, запаморочення, шум у вухах.

2. Ураження травного тракту: дискомфорт в епігастрії, втрата апетиту, печія, нудота, блювання; глосит Гентера; діарея, спричинена атрофічними змінами травного тракту та синдромом вторинної мальабсорбції; збільшення печінки і селезінки.

3. Неврологічний синдром (фунікулярний мієлоз): поколювання та оніміння кінчиків пальців,. Хода стає некоординованою, розвивається атаксія, знижується вібраційна та позиційна чутливість. Прогресуюча загальна слабкість, спастична хода, визначається позитивним знаком Бабинського. Спостерігаються гіперрефлексія і клонус стоп; офтальмоплегія, атонія сечового міхура, ретробульбарний неврит; психічні зміни у пацієнтів: галюцинації, дратівливість, агресивність, маніакальні спалахи, параноїдальні та шизофренічні стани, емоційна неврівноваженість. Можуть бути порушення у відчуттях смаку та нюху.

**Діагностика**

Лабораторна діагностика

Порушення кровотворення при В12-дефіцитній анемії супроводжується специфічними змінами складу периферичної крові:

• макроовалоцитоз еритроцитів;

• анізо- та пойкілоцитоз еритроцитів;

• базофільна пункція еритроцитів, тільця Жоллі, кільця Кебо, дифузна поліхроматофілія клітин.

• Лейкоцитопенія до 1,5×109/л. Характерна наявність гігантських сегментоядерних нейтрофілів, ядра яких мають 8-10 сегментів.

• тромбоцитопенія периферичної крові, яка іноді досягає (20-30)×109/л.

• підвищення фракції вільного білірубіну в сироватці крові, збільшення селезінки, часто спостерігається гіперсидеринемія.

Кістковий мозок гіперпластичний.

***Діагностичні критерії В12 (фолієвої) дефіцитної анемії:***

1. Зміни в аналізі крові: високий колірний показник, макроцитоз еритроцитів, ретикулоцитопенія, гіперсегментація нейтрофілів, помірна лейкопенія та тромбоцитопенія.

2. В кістковому мозку - мегалобластичність кровотворення.

3. Визначення вітаміну В12 у сироватці крові.

4. Визначення метилмалонової кислоти в сечі хворих (при дефіциті вітаміну В12 її рівень підвищується).

5. Ознаки фунікулярного мієлозу.

6. Знижена секреція соляної кислоти або резистентність до гістаміну ахлоргідрія.

**Типовий аналіз крові на В12-дефіцитну анемію**

|  |  |
| --- | --- |
| *Нb* | 60 г/л; |
| Кількість еритроцитів | 1,2/л; |
| Індекс кольору | 1,5; |
| Є макроцитоз еритроцитів, є мегалоцити, еритроцити з тільцями Джолі та кільцями Кебота. | |
| Тромбоцити | 80/л; |
| Лейкоцити | 2,4/л; |
| паличкоядерні | 5%; |
| сегментоядерні | 45%; |
| Еозинофіли | 1%; |
| Лімфоцити | 25%; |
| Моноцити | 2%; |
| Спостерігається гіперсегментація ядер нейтрофілів. | |

**Лікування**

Лікування В12-дефіцитної анемії починають тільки після аспіраційної біопсії кісткового мозку.

Після підтвердження діагнозу лікування проводять шляхом внутрішньом'язового введення вітаміну В12 (ціанокобаламіну). Ціанокобаламін призначають (500-1000) мкг внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 7-10 днів, потім дозу зменшують вдвічі і лікування продовжують ще 7-10 днів. З 14-го по 20-й день переходять на прийом препарату через день у дозі 200 мкг протягом 4-6 тижнів. На 3-4-й день від початку патогенетично обґрунтованого лікування спостерігається підвищення кількості ретикулоцитів у периферичній крові, а на 7-10-й день настає ретикулоцитарний криз (кількість ретикулоцитів досягає (20-60%). .

При фунікулярному мієлозі призначають великі дози вітаміну В12 (1000 мкг на добу) у поєднанні з коферментом вітаміну В12-кобамідом (500 мкг 1 раз на добу внутрішньом'язово), який бере участь у метаболізмі жирних кислот і покращує функціонування структури спинного мозку і нервові волокна.

Переливання еритроцитарної маси при лікуванні В12-дефіцитної анемії повинно проводитися тільки за життєвими показаннями. Профілактичне лікування В12-дефіцитної анемії проводять двічі на рік по 500 мкг ціанокобаламіну щоденно протягом 10-15 днів.

При дефіциті фолієвої кислоти призначають у дозі (5-15) мг/добу.

Прогноз в цілому сприятливий.

**4. Апластична анемія**

Апластична анемія – це захворювання, яке обумовлене великою кількістю екзогенних та ендогенних факторів, характеризується якісними та кількісними змінами кровотворних клітин та їх мікрооточення, що проявляється панцитопенією периферичної крові та жировою інфільтрацією кісткового мозку.

**Етіологія і патогенез**

Більшість авторів схильні вважати АА поліетіологічним захворюванням. До можливих етіологічних факторів відносяться деякі лікарські засоби (антибіотики, сульфаніламіди, препарати золота, нестероїдні протизапальні засоби, седативні засоби, транквілізатори, цитостатики та ін.), фізичні фактори (іонізуюче випромінювання, мікрохвильове випромінювання), хімічні речовини (пари ртуті, кислоти, барвники, лаки, фарби, побутова хімія, бензин, бензол та ін.), збудники інфекцій (віруси гепатиту В, С, G, F, ТТ, ретровіруси, туберкульоз та ін.), аутоімунні процеси та захворювання (системний червоний вовчак, Шегрена).

Нині обговорюються три основні концепції можливих механізмів кістковомозкового кровотворення при АА. До них відносяться: пошкодження стовбурових гемопоетичних клітин, порушення імунологічного контролю над процесами кровотворення (клітинним і гуморальним), дефекти кровотворного мікрооточення. Проте слід зазначити, що багато питань етіології та патогенезу АА залишаються невирішеними і потребують подальших досліджень.

**Клінічна картина:**

У хворого на АА можливі наростання слабкості, млявість, блідість, задишка і серцебиття при ходьбі, наявність болю в серці, як прояв анемічної гіпоксії.

Клінічні прояви АА пов'язані зі змінами периферичної крові (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) і включають відповідно анемічний, геморагічний синдроми та синдром інфекційних ускладнень. Для АА не характерні такі симптоми, як спленомегалія, гепатомегалія, збільшення лімфовузлів. Збільшення розмірів печінки може спостерігатися у людей, які перенесли гепатит, а селезінки - у пацієнтів, яким зробили велику кількість гемотрансфузій.

АА часто розвивається протягом тривалого періоду часу (місяців і років) і може спочатку супроводжуватися редукцією однієї з гемопоетичних ліній з поступовими змінами в усіх лініях.

**Діагностика**

Діагноз апластичної анемії підтверджується результатами дослідження периферичної крові та кісткового мозку.

*При дослідженні периферичної крові хворих на АА виявляють:*

• нормохромна анемія різного ступеня тяжкості, коливання концентрації гемоглобіну;

• лейкопенія з гранулоцитопенією та відносним лімфоцитозом;

• тромбоцитопенія;

• значне підвищення ШОЕ;

• зменшення кількості ретикулоцитів.

• вміст заліза в нормі або дещо підвищений.

*Пункційна біопсія кісткового мозку виявляє:*

• зменшення загальної кількості мієлокаріоцитів;

• пригнічення всіх ліній кровотворення;

• пунктат кісткового мозку зазвичай бідний ядерними елементами;

• зниження загального відсотка клітинних елементів гранулопоезу як за рахунок зменшення вмісту молодих форм клітин нейтрофільного ряду, так і зрілих гранулоцитів;

• збільшення відносного вмісту лімфоцитів і плазматичних клітин;

• видно значну кількість жирових клітин і елементів стромального походження.

Біохімічні дослідження не є суттєвими для верифікації діагнозу АА, але важливі для оцінки функції печінки та нирок, як і ряду лікарських засобів.

**Діагностичні критерії апластичної анемії:**

- концентрація гемоглобіну менше 100 г / л, або гематокрит менше 30%;

- кількість лейкоцитів периферичної крові менше 3,5х109/л, або гранулоцитів менше 1,5х109/л;

- кількість тромбоцитів у периферичній крові менше 50,0×109/л.

Діагноз апластичної анемії вважається достовірним за наявності двох із трьох критеріїв у поєднанні з гіпоцелюлярністю кісткового мозку за відсутності бластних форм у периферичній крові та кістковому мозку.

**Диференційна діагностика**

Диференційну діагностику апластичної анемії проводять із захворюваннями, що супроводжуються панцитопенією.

**Типовий аналіз крові на апластичну анемію**

|  |  |
| --- | --- |
| *Нb* | 40 г/л; |
| Кількість еритроцитів | 1,2/л; |
| Індекс кольору | 1,0; |
| Ретикулоцити | 1,0; |
| Тромбоцити | 40/л; |
| Лейкоцити | 1,4/л; |
| паличкоядерні | 1%; |
| сегментоядерні | 30,5%; |
| лімфоцити | 62%; |
| моноцити | 6,5%; |
| ШОЕ | 35 мм/год. |

**Лікування**

Трансплантація кісткового мозку – єдиний радикальний метод лікування апластичної анемії у пацієнтів віком до 40 років, які мають HLA-сумісного донора.

Для пацієнтів без донора та всіх пацієнтів старше 40 років, які отримують імуносупресивну терапію:

• Антилімфоцитарний глобулін призначають у дозі 15 мг/кг на добу в результаті тривалої (8-12)-річної внутрішньовенної інфузії протягом 8-10 днів.

• Циклоспорин А у дозі від 5 до 10 мг/кг на добу в два прийоми. Тривалість курсу в середньому 3 - 10 місяців.

• Антиагрегантний глобулін призначають у дозі 0,75 мг/кг на добу у вигляді тривалої (4-5)-годинної внутрішньовенної інфузії щодня протягом 8-10 днів.

• Високі дози метилпреднізолону (0,5 - 1 г на добу внутрішньовенно протягом 5 днів) можна рекомендувати як альтернативну форму імуносупресивної терапії у пацієнтів з тяжким перебігом.

Замісна терапія компонентами крові проводиться за обґрунтованими показаннями до її призначення.

Хворим з лихоманкою призначають емпіричну антибактеріальну терапію антибіотиками, які в першу чергу пригнічують грамнегативну мікрофлору.

Лікування триває в середньому 1-3 місяці.

Спленектомія, як метод лікування апластичної анемії, в останні роки не використовується.

**5. Гемолітична анемія**

Гемолітичні анемії — велика група різних за етіологією, патогенезом, клінічною картиною та методами лікування захворювань, основною ознакою яких є розпад і скорочення тривалості життя еритроцитів.

Патологічний гемоліз може бути екстраваскулярним і внутрішньосудинним. Гемолітичні анемії можуть бути спадковими і набутими.

**Класифікація гемолітичних анемій**

**I. Спадкові гемолітичні анемії.**

1. Спадкова ГК, обумовлена ​​порушенням мембрани еритроцитів.

а) Спадковий мікросфероцитоз.

б) Спадковий еліпсоцитоз.

в) Спадковий стоматоцитоз.

г) Спадковий піропойкілоцитоз.

д) ХА, обумовлена ​​спадковою відсутністю резус-антигенів.

д) ГК, внаслідок порушення структури ліпідів

- спадкова абеталіпопротеїнемія;

- спадковий дефіцит активності лецитин-холестерин-ацетилтрансферази;

- спадковий ГК з внутрішньосудинним гемолізом, обумовлений порушенням складу жирних кислот і ознаками комплементної чутливості еритроцитів.

2. Спадкова ГК внаслідок порушення активності ферментів еритроцитів

а) Спадкова ГК, обумовлена ​​недостатністю активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенези еритроцитів.

б) Спадкова ГК внаслідок дефіциту активності піруваткінази еритроцитів.

3. Таласемія.

4. Анемія, зумовлена ​​порушенням структури глобінових ланцюгів.

а) Анемія у носіїв гемоглобіну, який змінює структуру в умовах гіпоксії.

б) Серповидноклітинна анемія.

в) Анемія у носіїв аномального стабільного гемоглобіну.

г) Анемія у носіїв аномального нестабільного гемоглобіну.

**ІІ. Придбаний ГА.**

1. ГК за рахунок дії антитіл (імунний).

а) Аутоімунна ГК проти антигенів периферичних еритроцитів:

- з неповними термоаглютинінами;

- з термічними гемолізинами;

- з повними холодовими аглютинінами;

- пароксизмальна холодова гемоглобінурія.

б) Часткова аплазія еритроцитів.

2. Хвороба МаркіафаваМікелі (пароксизмальна нічна гемоглобінурія).

3. ГА внаслідок механічного пошкодження еритроцитів.

а) Механічний гемоліз при протезуванні судин і клапанів серця.

б) березнева гемоглобінурія.

в) Гемолітико-уремічний синдром.

4. Гемолітична анемія, спричинена дефіцитом вітаміну Е.

**Диференціально-діагностичні ознаки вродженої та набутої гемолітичної анемії**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клінічні синдроми захворювання** | **Гемолітична анемія** | |
| **Вроджена** | **Придбана** |
| Початок захворювання | У ранньому дитинстві | У більш зрілому віці |
| Сімейний характер захворювання | часто | Відсутній |
| Тривалість хвороби | Десятиліття | Від кількох тижнів до кількох років |
| Перебіг хвороби | Хронічний з тривалими ремісіями | Циклічний - з важкими гемолітичними кризами |
| Жовтяниця | Значно виражена | Незначна |
| Аномалії розвитку («баштовий» череп, сідлоподібний ніс, високе стояння твердого піднебіння) | Часто спостерігається | Відсутнє |
| Трофічні виразки литок | Часто спостерігається | Відсутнє |
| анемія | Помірно виражена | Зазвичай важка |
| Осмотична стійкість еритроцитів | Різко знижена (0,6 – 0,7) | Трохи знижена (0,52 – 0,56) |
| Розмір еритроцитів | Мікроцитоз | Норма або макроцитоз |
| Тест Кумбса | Негативний | Позитивний |

**Основні диференціально-діагностичні ознаки спадкового мікросфероцитозу та деяких захворювань**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Захворювання** | **Спадковість** | **Вміст білірубіну** | **Збільшена печінка** | **Збільшена селезінка** | **ОРЕ** | **Вміст ретикулоцитів** | **Вміст Fe в сироватці крові** |
| Спадковий мікросфероцитоз | присутній | Помірно підвищений | За весь час | Постійно | Зменшений | Збільшений | Помірно збільшений |
| Хронічний гепатит | Відсутній | Підвищений прямий | Завжди | Не постійно | норма | норма | норма |
| Доброякісна залізодефіцитна анемія | присутній | Помірно підвищений прямий | іноді  помірно | Відсутній | норма | норма | норма |
| Постгеморагічна та залізодефіцитна анемія | Відсутній | норма | Відсутній | Відсутній | норма | норма | Зменшений |

***Примітки: ORE -****осмотична стійкість еритроцитів.*

**Основні диференціально-діагностичні ознаки аутоімунних і**

**інші гемолітичні анемії**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Анемія** | **Провокуючі фактори** | **Спадковість** | **Морфологія еритроцитів** | **ОРЕ** | **Тест Кумбса** | **Гемосидеринурія** |
| Аутоімунна гемолітична анемія | Вірусні інфекції, застуда | Відсутня | Мікросфероцитоз, іноді макроцитоз | Зменшена | Позитивна | Може бути |
| Спадковий мікросфероцитоз | інфекції | присутня | Постійний мікросфероцитоз | Зменшена | Негативний | Відсутня |
| Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази | Деякі ліки | присутня | Макропланоцитоз, тільця Гейнца | Збільшена | Негативний | часто |
| Хвороба Маркіафава-Мікелі | Інфекції, переливання крові, препарати заліза | Відсутня | Без особливостей | Виділяють 2 популяції еритроцитів - зі зниженою і підвищеною | Негативний | Весь час |

**Лабораторні методи дослідження**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | **Лабораторні методи** | **Спосіб найбільше**  **інформативно за адресою:редакція** |
| 1 | Загальний аналіз крові з підрахунком ретикулоцитів | Всі форми |
| 2 | Морфологічне дослідження еритроцитів | Всі форми |
| 3 | Сироватковий білірубін | Всі форми |
| 4 | Гемоглобін і гемосидерин в сечі | Всі форми |
| 5 | Рівень гемоглобіну в сироватці крові | Всі форми |
| 6 | Осмотична стійкість еритроцитів | Хвороба Мінковського-Шоффара |
| 7 | Дослідження ферментів в еритроцитах | Ферментопатії |
| 8 | Електрофорез гемоглобіну | Гемоглобінопатії |
| 9 | Сахарозна хвороба Гартмана, кислотна проба Гема | Хвороба Маркіафава-Мікелі |
| 10 | Тест Кумбса | AIHA |
| 11 | Молекулярний тест | ПНГ |

**Лікування**

|  |  |
| --- | --- |
| **Захворювання** | **Лікування** |
| Спадковий мікросфероцитоз (хвороба Мінковського-Шоффара). | Спленектомія – радикальний метод лікування |
| Анемія внаслідок дефіциту активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. | Симптоматична терапія, переливання еритромаси, ізотонічного розчину натрію хлориду, 5% розчину глюкози, еривіту, рибофлавіну та ін. |
| Аутоімунна гемолітична анемія | Кортикостероїдні гормони (преднізолон 40 - 60 мг/добу, при відсутності ефекту підвищується до 100 мг/добу, спленектомія, імунодепресанти: 6-меркаптопурин, імуран, хлорбутин, метотрексат, циклофосфамід, антилімфоцитарний глобулін, переливання еритроїдної маси, в комплекті з Реакція Кумбса??? Редакція |
| Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (хвороба Маркіафава-Мікелі) | Трансфузії відмитих еритроцитів, неробол по 30 - 50 мг протягом 2 - 3 місяців, токоферол (вітамін Е), антикоагулянти при наявності тромботичних ускладнень, трансплантація кісткового мозку. |

1. **Питання для самостійної підготовки студента до практичних занять:**

1. Що таке анемія.

2. Поширеність анемії.

3. Етіологічні фактори анемії.

4. Патогенез різних видів анемій.

5. Основні критерії лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії.

6. Що таке апластична анемія та критерії її діагностики.

7. Назвіть анемії, пов'язані з підвищеним руйнуванням еритроцитів.

8. Лікування аутоімунної гемолітичної анемії.

9. Лабораторні методи дослідження анемії.

10. Диференційно-діагностичні критерії анемії.

1. **Література**

***Основна:***

1. Guidelines for the Management of Iron Deficiency Anaemia in Adults. Editors: Jonathon Snook, Neeraj Bhala, Ian L P Beales, David Cannings, Chris Kightley, Robert PH Logan, D Mark Pritchard, Reena Sidhu, Sue Surgenor, Wayne Thomas, Ajay M Verma, Andrew F Goddard, 2021, рages 1–22.

2. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. Editors: Andrew Fletcher, Adam Forbes, Nicola Svenson, D. Wayne Thomas. British Journal of Haematology, 196 (3), 2021, рages 523-529.

3. Autoimmune hemolytic anemia. Editors: Anita Hill, Quentin A. Hill. Hematology, 2018 (1), 2018, рages 382–389.

4. Aplastic Anemia. Editor: Christine A. Moore, 2021.

5. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. Editors: Kaundal R, Bhatia P, Jain A. Haematology, 2020, рages 57–63.

***Додаткова:***

1. Disorders of iron metabolism: new diagnostic and treatment approaches to iron deficiency / Powers JM et al. // Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Jun;33(3), р. 393–408.

2. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Editors: Camila M. Chaparro, Parminder S. Suchdev. New York Academy of Sciences, 2019, 1450 (1), рages 15-31.

3. Australian Aplastic Anaemia Registry Steering Committee. Revisiting acquired aplastic anaemia: current concepts in diagnosis and management. Editors: Clucas DB, 2019, 49(2), рages 2–9.

4. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. Editors: Amy E. DeZern1 and Jane E. Churpek, 2021, 5 (12), рages 2660-2676.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ з теми:

ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ

1. **Мета уроку:**

Навчити студентів вмінню збирати скарги, анамнез та проводити фізикальне обстеження у хворих на гострий лейкоз (ГЛ).

Ознайомити студентів з методами обстеження, що застосовуються для діагностики ГЛ, показаннями до їх застосування, способами проведення, діагностичною цінністю кожного з них.

Навчити студентів самостійно інтерпретувати результати обстежень, формулювати діагноз та вміти проводити та аналізувати диференціальну діагностику.

Навчити студентів складати алгоритм лікування конкретного хворого на ГЛ з урахуванням клінічних особливостей перебігу та наявності супутньої патології.

1. **Компетенції (формування компетенцій):**

1. Вміти з’ясувати та проаналізувати скарги хворих на ГЛ.

2. Навчити студентів розпізнавати основні симптоми та синдроми у хворих на ГЛ.

3. Удосконалити методику фізикального обстеження хворих на ГЛ.

4. Вміти визначити стадію ГЛ у конкретного хворого та сформулювати діагноз.

5. Вміти призначити оптимальний алгоритм діагностики у хворих на ГЛ.

6. Навчити студентів самостійно інтерпретувати дані інструментальних та лабораторних методів дослідження, що використовуються в діагностиці ГЛ.

7. Інтерпретувати дані аналізу крові та стернального пунктату у хворих на ГЛ.

8. Призначити лікування в залежності від варіанту ГЛ.

9. Ознайомити студентів з тактикою лікування ускладнень ГЛ.

1. **План і структура уроку**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Назва сцени** | **Опис стадії** | **Рівні асиміляції** | | **час** |
| **Підготовчий етап** | | | | |
| Організаційні заходи  Перевірка робочих зошитів  Постановка цілей навчання та мотивація  Контроль початкового рівня знань:  1. Етіологія і патогенез  2. Клініка  3. Діагностика  4. Диференційна діагностика  5. Лікування | Методи контролю теоретичних знань:  - індивідуальне теоретичне опитування;  - тестовий контроль;  - розв'язування типових задач. | Питання  Типові завдання  Тести  Письмові теоретичні завдання  Таблиці  Картинки  Структурно-логічні схеми  Аудіо та відеоматеріали. | | 45-60 хв. |
| **Основна сцена** | | | | |
| Формування практичних навичок  1. Діагностичне значення клінічного аналізу крові та мієлограми при ГЛ;  2. Діагностичне значення результатів цитоморфологічного, цитохімічного, цитогенетичного, молекулярного аналізів;  3. Діагностичне значення стерильної пункції при гострих лейкозах, показання, протипоказання;  4. Діагностичне значення трепанобіопсії клубової кістки при ГЛ;  5. Перелік додаткових інструментальних досліджень, що застосовуються для виявлення спленомегалії, гепатомегалії, збільшення внутрішніх лімфовузлів, лейкозних інфільтратів у різних органах і тканинах;  6. Ускладнення ГЛ;  7. Особливості ведення хворих на ГЛ;  8. Особливості лікування ГЛ (схема лікування, хіміотерапія, променева терапія, трансплантація кісткового мозку) | Методика формування практичних навичок:  Практичний тренінг  Методика формування професійних навичок:  навчання вирішенню типових і нетипових ситуаційних задач (реальних клінічних, змодельованих, текстових | Алгоритм формування практичних навичок.  Професійні алгоритми формування професійних навичок;  пацієнтів, історії хвороби, ситуаційні задачі | | 100-150 хв. |
| **Завершальний етап** | | | | |
| Контроль і корекція рівня практичних навичок і професійної майстерності | Методи контролю практичних навичок:  Індивідуальний контроль практичних навичок та їх результатів  Методи контролю професійної майстерності: аналіз та оцінка результатів клінічної роботи студентів | | Результати роботи з пацієнтом, з історією захворювання.  Нетипові ситуаційні проблеми. | 45-60 хв. |
| Підбиття підсумків уроку: теоретичне, практичне, організаційне |  | |  | 5-10 хв. |
| Домашнє завдання | Орієнтовна карта для самостійної роботи з літературою. Рекомендована література (основна, додаткова) | |  | 5 хв. |

1. **Зміст теми заняття**

Гострий лейкоз – злоякісне захворювання стовбурових гемопоетичних клітин, що характеризується збільшенням кількості бластних клітин (клональних) у кістковому мозку та/або периферичній крові.

Морфологічні зміни, результати імунофенотипування, хромосомні та цитогенетичні, молекулярні порушення знайшли своє відображення у класифікації пухлин органів кровотворення та лімфоїдної тканини Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ), що дозволяє не тільки встановити точний діагноз, а й визначити прогноз.

Гострі лейкози поділяють на лімфобластні та нелімфобластні (мієлобластні).

Етіологія, патогенез і основні клінічні прояви лімфобластних і мієлобластних лейкозів істотно не відрізняються. Тому ці питання будуть висвітлюватись разом.

Основними відмінностями є дані цитоморфологічного, цитохімічного та цитоімунного аналізів та різні підходи до лікування цих видів гострих лейкозів.

**Етіологія гострого лейкозу.**

a. Іонізуюче випромінювання:

• Радіотерапія;

• Техногенні катастрофи на АЕС.

b. Хімічні речовини:

• Бензол, пестициди, інсектициди, тютюновий дим;

• Фарби, розчинники, що містять хлор;

• Ліки (хлорамбуцил, циклофосфамід та ін.).

в. Вірусна інфекція:

• вірус Епштейна-Барра;

• Ретровірус HTLV.

d. Генетичні дефекти і хромосомні аномалії.

***Патогенез гострого лейкозу***

Під впливом етіологічних факторів відбуваються соматичні мутації клітин-попередників кровотворної та лімфоїдної тканин. Цьому сприяють процеси порушення імунного захисту організму та порушення апоптозу (програмованої загибелі клітин). Перший етап формування лейкозу починається з мутації стовбурової клітини, яка набуває здатності до швидкого розмноження. Клітини, що утворюються в результаті такого розмноження, вважаються клонами.

На стадії формування першого клону пухлинні клітини зберігають здатність до диференціювання (доброякісний ріст пухлини). Однак з часом в клітинах первинного лейкозного клону відбуваються численні мутації. В результаті клітини вторинного лейкозного клону не тільки активно розмножуються, але і втрачають здатність до диференціювання (розростання злоякісної пухлини).

Проліферація лейкозних клітин у кістковому мозку, лейкемічна інфільтрація органів і тканин, аутоімунні та інфекційно-запальні ускладнення формують клінічну картину гострої анемії.

**Гострі мієлоїдні лейкози**

1. Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) з рецидивуючими хромосомними транслокаціями

2. Гострі мієлоїдні лейкози, індуковані терапією

3. Гострі мієлоїдні лейкемії, асоційовані з МДС (трансформовані з МДС)

4. Гострі мієлоїдні лейкози, які не характеризуються вищезазначеним

5. Мієлоїдна саркома

6. Мієлоїдна проліферація пов'язана з синдромом Дауна

7. Бластне плазмоцитоїдне дендритно-клітинне новоутворення

Гострий лімфоїдний лейкоз

1. В-лімфобластний лейкоз / лімфома

Т-лімфобластний лейкоз / лімфома

**Стадії гострого лейкозу**

1. Початковий період.

2. Період повного розвитку хвороби (розгорнута стадія).

3. Період ремісії (зникнення клінічних симптомів, нормалізація показників периферичної крові та мієлограми).

4. Період загострення (рецидиву).

5. Термінальний період.

Клінічна картина гострого лейкозу

Клінічні симптоми ГЛ можна згрупувати в 5 основних синдромів:

• гіперпластичний;

• геморагічний;

• анемічний;

• інтоксикація;

• імунодефіцитний.

Гіперпластичний синдром зумовлений лейкозною інфільтрацією тканин. Характеризується безболісним збільшенням лімфатичних вузлів, печінки і селезінки, мигдалин (вони значно збільшуються, стають пухкими, можуть утруднювати дихання). Збільшення лімфатичних вузлів середостіння може здавлювати верхню порожнисту вену, викликати порушення кровотоку в правому передсерді і як наслідок – задишку, ціаноз, набряк шиї. Гіперпластичний синдром характеризується гіперплазією ясен і розвитком важкого виразково-некротичного стоматиту, виразки і некрози можуть спостерігатися на мигдаликах, слизовій оболонці ротової порожнини, глотки і стравоходу. Виникає різкий біль при постукуванні по грудині внаслідок лейкозних піднадкостничних інфільтратів. На шкірі виникають лейкозні інфільтрати у вигляді лейкемідів — червонувато-синюшних папулоподібних бляшок. Важким проявом гіперпластичного синдрому є специфічна інфільтрація яєчок і ураження нервової системи з розвитком нейролейкозу.

Геморагічний синдром - спостерігається у 50-60% хворих на ГЛ. Це обумовлено тромбоцитопенією, підвищенням проникності та зниженням згортальної активності крові внаслідок дефіциту факторів згортання V, VII, протробіну, фібриногену, підвищенням фібринолітичної активності. Геморагічний синдром проявляється масивним внутрішньошкірним, носовим, шлунковим, кишковим, нирковим, легеневим, матковим, мозковим крововиливом. Кровотеча може бути масивною і викликати смерть у 15-20% пацієнтів.

Анемічний синдром – розвивається у всіх хворих на ГЛ, внаслідок різкого звуження червоного кровотворного паростка в кістковому мозку (внаслідок прогресуючої злоякісної інфільтрації лейкозної тканини кісткового мозку), інтоксикації та кровотечі. Ступінь анемії чітко корелює зі ступенем проліферації лейкозних клітин у кістковому мозку і, таким чином, анемію можна вважати своєрідним барометром лейкемії.

Інтоксикаційний синдром супроводжує стадію розгорнутих клініко-гематологічних проявів ГЛ, характеризується вираженою загальною слабкістю, лихоманкою, підвищеною пітливістю (особливо вночі, коли потовиділення може бути рясним), головними болями, втратою апетиту, схудненням, атрофією м’язів, осалгією, нудота, блювання.

Синдром імунодефіциту. При ГЛ розвивається імунодефіцитний стан, який характеризується порушенням клітинного та гуморального імунітету, фагоцитарної функції лейкоцитів, зниженням активності комплементу. Це сприяє розвитку різних інфекційно-запальних процесів, які характеризуються важким перебігом, може розвинутися септичний стан. Інфекційно-запальні захворювання, зокрема, важка пневмонія, можуть стати причиною смерті.

**Гострі мієлобластні лейкози (ГМЛ)**

**Визначення та етіопатогенез**

Злоякісні новоутворення системи лейкоцитів, що розвиваються внаслідок проліферації клону трансформованих клітин на ранніх стадіях мієлопоезу. Ці клітини домінують в кістковому мозку і крові та можуть інфільтрувати різні органи, порушуючи їх функцію. Етіологія невідома. Доведені **фактори ризику:** іонізуюча радіація і бензол, хіміотерапія (алкілуючі ЛЗ, інгібітори топоізомерази) в анамнезі, деякі вроджені захворювання (напр., синдром Дауна), інші клональні захворювання системи кровотворення (напр., МДС), наявність предиспонуючих мутацій. У дорослих складають ≈80 % гострих лейкозів. Медіана віку на момент постановки діагнозу становить ≈65 років.

**КЛІНІЧНА КАРТИНА**

**1. Загальні прояви:** лихоманка, слабкість.

**2. Симптоми, пов’язані з анемією**

**3. Симптоми, пов’язані з порушенням імунітету:** зміни в ротовій порожнині (болючі афти або виразки, реактивація герпетичної інфекції, тяжка ангіна, навколозубні зміни), підвищена схильність до інфекцій, включаючи грибкові.

**4. Прояви геморагічного діатезу:** в основному кровотечі з ясен і носа, пурпура на шкірі і слизових; кровотечі із статевих шляхів і ШКТ.

**5. Симптоми лейкостазу:** (у ≈5 % хворих порушення мікроциркуляції, пов’язані з лейкоцитозом >100 000/мкл): порушення функції ЦНС (біль голови та головокружіння, шум у вухах, порушення зору, вогнищеві симптоми, порушення свідомості), задишка, дихальна недостатність, ДВЗ-синдром; рідко: пріапізм, ішемія міокарду або кінцівки.

**6. Симптоми інфільтрації органів лейкозними клітинами (частіше при лейкозах моноцитарного ряду):** плоскі висипання або вузлики в шкірі, інфільтрати, які схожі  на гіпертрофію ясен, сплено- або гепатомегалія (у ≈30 % хворих), лімфаденопатія, зниження гостроти зору, симптоми запалення зовнішнього і внутрішнього вуха, різні симптоми уражень дихальних шляхів (включно з тяжкою дихальною недостатністю), серцева недостатність, порушення ритму серця, гематурія, болі в кістках і суглобах, остеонекроз, симптоми ураження центральної і периферичної нервової системи.

**7. Болі в животі і симптоми подразнення очеревини:** внаслідок інфекційних ускладнень, петехій в стінці кишківника, зумовленої інфільтратами кишкової непрохіднідності.

**8. Клінічний перебіг:** тяжкий; за умови відсутності адекватного лікування хворий помирає протягом декількох тижнів внаслідок ускладнень, передусім інфекційних та геморагічних.

**ДІАГНОСТИКА**

Допоміжні дослідження

**1. Загальний аналіз периферичної крові:** лейкоцитоз (зазвичай помірно виражений, >100 000/мкл у ≈5–20 % хворих) або (рідше) лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, наявність в мазку крові бластних клітин (характерний т. зв. лейкемічний провал — окрім переважаючої кількості бластних клітин спостерігаються нечисленні зрілі форми гранулоцитів; відсутні перехідні дозріваючі форми гранулоцитарного ряду, які наявні при лейкемоїдних реакціях і мієлопроліферативних захворюваннях).

**2. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку:** аспіраційна біопсія — морфологічне дослідження, імунофенотипування, цитогенетичні та деякі молекулярні дослідження, трепанобіопсія (коли неможливо здійснити забір кісткового мозку шляхом аспірації).

**3. Інші лабораторні дослідження:** порушення згортання крові (ДВЗ-синдром при гострому промієлоцитарному лейкозі [ГПЛ] — підтипі ГМЛ), зростання активності ЛДГ в сироватці, гіперурикемія та гіперкаліємія внаслідок розпаду бластних клітин, псевдогіпоксемія, псевдогіпоглікемія та псевдогіперглікемія (артефакти у зразку крові, забір якої проводився при високому лейкоцитозі).

**4. Візуалізаційні дослідження:** РГ органів грудної клітки, УЗД черевної порожнини, ехокардіографія у хворих, у яких підозрюють захворювання серця або наявні фактори його ризику.

**5. Люмбальна пункція:** лише в разі підозри на ураження ЦНС.

**Діагностичні критерії**

ГМЛ діагностується у випадку, коли відсоток бластів (мієлобластів та їх еквівалентів: монобластів, промоноцитів і мегакаріобластів) при цитологічному дослідженні та імунофенотипуванні кісткового мозку або периферичної крові становить ≥20 % (при результаті 6–19 % діагностується мієлодиспластичний синдром [МДС]). Цитогенетичні порушення або наявність мієлоїдної саркоми дозволяють встановити діагноз ГМЛ, незважаючи на відсоток бластів. Необхідна для вибору терапії деталізація діагнозу базується на  цитогенетичних і молекулярних дослідженнях.

**Початкова оцінка групи ризику та прогнозу** є необхідною для вибору оптимальної тактики, яка б давала максимальні шанси на одужання при мінімалізації ризику. При оцінці ризику смерті, залежного від токсичності хіміотерапії, основне значення має визначення  функціонального стану хворого та наявності супутніх захворювань, частота і інтенсивність яких пов'язана з віком.

Основне значення при оцінюванні ризику резистентності до лікування та ризику рецидиву має визначення цитогенетичної та молекулярної характеристики:

До групи несприятливого ризику відносять: ГМЛ, асоційований з попереднім лікуванням (хіміо- і/або радіотерапія), ГМЛ з передуючим йому МДС та форми з первинною резистентністю до стандартного лікування з метою індукції ремісії.

**Диференційна діагностика**

Гострий лімфобластний лейкоз, мієлодиспластичні та мієлопроліферативні новоутворення з високим відсотком бластів, неходжкінські лімфоми, регенерація гематопоезу, особливо після хіміотерапії, після лікування Г-КСФ та в осіб з лікованим дефіцитом вітаміну B12.

Після встановлення точного діагнозу, факторів ризику та супутніх захворювань визначте план лікування, що б давав максимальні шанси на одужання при мінімальному ризику, який вже на початку повинен врахувати цільове проведення алоТГСК. Лікування слід проводити у відділеннях, які мають доступ до цитогенетичної і молекулярної діагностики та пристосовані до проведення інтенсивної терапії. Лікування з метою індукції ремісії є дуже подібним для різних підтипів ГМЛ за винятком ГПЛ; може бути необхідною його модифікація у залежності від супутніх захворювань та віку хворих. Лікування після досягнення ремісії натомість коригують залежно від групи ризику. Рекомендується терапія, що базується на співпраці різних медичних центрів.

**1. Індукція ремісії:** поліхіміотерапія, спрямована на якнайшвидшу і радикальну редукцію маси лейкемічного клону і відновлення нормального гемопоезу. Стандартно: антрациклін ([даунорубіцин](https://compendium.com.ua/uk/akt/68/3198/daunorubicinum) або [ідарубіцин](https://compendium.com.ua/uk/akt/73/3137/idarubicinum)), [цитарабін](https://compendium.com.ua/uk/akt/67/2623/cytarabinum) (Ara‑C) і, можливо, кладрибін або молекулярно спрямований ЛЗ. Регенерацію кісткового мозку і ремісію зазвичай досягають через 4 тиж. від початку терапії. **Критерії повної ремісії (ПР):** <5 % бластів в кістковому мозку, відсутність в крові бластів та клітин з паличками Ауера, відсутність екстрамедулярних змін, нейтрофіли ≥1000/мкл, тромбоцити >100 000/мкл.

**2. Консолідація ремісії:** фаза лікування після досягнення повної ремісії, мета якої — ліквідувати мінімальну резидуальну хворобу (МРХ), тобто наявність лейкозних клітин, які вижили, у кількості, яку неможливо виявити з допомогою базових досліджень, і які виявляються лише з використанням проточної цитометрії або молекулярних методів; високі дози Ara-С з можливими модифікаціями; вибір оптимального методу консолідації слід базувати на групі ризику:

1) в групі сприятливого ризику рекомендують 3–4 цикли;

2) в групі проміжного та несприятливого ризику консолідацію обмежують таки чином, щоб забезпечити максимальну ПР та одночасно не відтермінувати проведення алоТГСК.

**3. Лікування після консолідації при ПР1:** має на меті профілактику рецидиву захворювання:

1) у хворих з групи несприятливого і проміжного прогнозу:

а) алоТГСК від спорідненого або неспорідненого, сумісного по системі HLA донора, а в разі занадто тривалих пошуків — від гаплоідентичного донора (при смертності, залежній від ТГСК до 15–20 %); у хворих віком >50 років або з супутніми захворюваннями розгляньте доцільність кондиціонування зниженої інтенсивності (RIC) або немієлоаблятивне;

б) аутоТГСК (смертність, залежна від ТГСК, <5 %) — розгляньте доцільність в групі проміжного ризику, коли немає донора або виявляються протипоказання до алоТГСК;

2) у пацієнтів зі сприятливим прогнозом після досягнення ПР і проведення консолідації (→вище) проводьте моніторинг ремісії на рівні МРХ. Альтернативою є аутоТГСК після проведення 1–2 циклів консолідації. У разі наявності додаткових факторів, що обтяжують прогноз (мутація *KIT* в >25 % бластів, високий лейкоцитоз на момент постановки діагнозу, позитивна МРХ після консолідації), розгляньте доцільність алоТГСК в індивідуальному порядку.

**4. Тактика в разі часткової ремісії (ЧР), резистентності до терапії першої лінії або рецидиву:** при ЧР і пізніх рецидивах (>6 міс.) повторіть той самий цикл індукції ремісії, в інших випадках — застосуйте терапію другої лінії, що підібрана з урахуванням ознак захворювання та стану хворого  (терапія в межах клінічних досліджень [у т. ч. аналоги нуклеозидів, моноклональні антитіла, епігенетична терапія, інгібітори кіназ] або схеми з високими дозами Ara-C); у всіх випадках намагайтесь досягнути ПР і провести алоТГСК. У хворих, які не пройшли відбір до інтенсивного лікування або не дали на нього згоду, застосуйте лікування у рамках клінічних випробувань нових ЛЗ або найкращу підтримуючу терапію.

**5. ГМЛ:** лікування із застосуванням хіміотерапії, повністю транс-ретиноєвої кислоти і, можл., триоксиду миш'яку.

**6. Хворі в похилому віці (>60 років):** індивідуалізація терапії:

1) хворі в задовільному функціональному стані, без серйозних супутніх захворювань → розгляньте доцільність інтенсивної терапії, як у віці <60 років, у разі потреби з модифікаціями доз і часу прийому ЛЗ;

2) хворі, які не пройшли відбір до стандартної інтенсивної терапії → розгляньте наступні варіанти: гіпометилюючі ЛЗ, терапія в межах клінічних досліджень, низькі дози цитарабіну, найкраща підтримуюча терапія з додатковим призначенням пероральних протилейкозних ЛЗ.

**7. Супутня терапія** має основне значення для ефективного лікування і виживання пацієнтів та являється єдиним методом лікування (за винятком клінічних досліджень) у хворих без ремісії, які не пройшли відбір до хіміотерапії або гіпометилюючих ЛЗ:

1) запобігання інфекціям завдяки ізоляції в спеціальному боксі і застосуванню хіміопрофілактики — фторхінолони, протигрибкові ЛЗ (напр., [позаконазол](https://compendium.com.ua/uk/akt/80/121970/posaconazolum)), [ацикловір](https://compendium.com.ua/uk/akt/65/3297/aciclovirum) у серопозитивних до ВПГ хворих; лікування інфекцій — із випередженням, раннє, емпіричне, в міру можливості — цільове, з урахуванням опортуністичної флори .

2) профілактика синдрому розпаду пухлини — почніть перед застосуванням індукційної хіміотерапії;

3) гіперлейкоцитоз (>100 000/мкл) та лейкостаз — швидко почніть індукуючу хіміотерапію, а якщо виникнепотреба її відтермінувати або за наявності протипоказань до такого лікування застосуйте гідроксисечовину 50–60 мг/кг/добу до зниження лейкоцитозу до 10 000–20 000/мкл включно; розгляньте доцільність лейкаферезу у хворих із проявами лейкостазу; уникайте трансфузії ЕМ, а в разі необхідності повільно проводьте трансфузію ЕМ до часу зниження лейкоцитозу; лікуйте ДВЗ-синдром.

4) анемія і тромбоцитопенія — у разі показань (→[розд. 24.22](https://empendium.com/ua/chapter/B27.IV.24.21.)) проведіть трансфузію еритромаси і тромбомаси, збіднених лейкоцитами, а в разі необхідності — опромінених;

5) Г-КСФ — розгляньте доцільність застосування в індивідуальному порядку;

6) раціональне харчування, при необхідності ентеральне або парентеральне;

7) психологічна підтримка;

8) профілактика і лікування нудоти та блювання.

**ПРОГНОЗ**

Прогноз залежить від групи цитогенетичного та молекулярного ризику, віку, супутніх захворювань та застосованої терапії. Найбільші шанси на одужання мають пацієнти у віці <60 років, зі сприятливими цитогенетичними змінами →вище, без обтяжуючих молекулярних змін, в яких індукційне лікування швидко призвело до ПР і які не мають екстрамедулярних вогнищ. Сама поліхіміотерапія дає можливість одужання при ГПЛ (до 90 %) і при формах зі сприятливим прогнозом (50 %); в більшості інших випадків виліковність становить 10–15 %. Застосування аутоТГСК покращує відсоток 5-річної виживаності в групі проміжного ризику до >40 %, а застосування алоТГСК дозволяє вилікувати >60 % пацієнтів. Результати лікування в цілій групі ГМЛ несприятливого ризику залишаються поганими. У хворих віком >60 років 5-річна виживаність становить <10 %.

**ГОСТРИЙ ЛІМФОБЛАСТНИЙ ЛЕЙКОЗ**

Гострі лімфобластні лейкози/лімфоми — це новоутворення, які походять з клітин-прекурсорів (лімфобластів) В- або Т-лімфоцитарного ряду, що в основному знаходяться в кістковому мозку і крові (гострі лімфобластні лейкози з лімфоцитарного ряду В або Т [В-клітинний ГЛЛ або Т-клітинний ГЛЛ]) або (рідше) головним чином в лімфовузлах та екстранодальних тканинах (лімфобластні лімфоми лімфоцитарного ряду В або Т [В-клітинна ЛБЛ або Т-клітинна ЛБЛ]). Вони складають ≈75 % усіх гострих лейкозів у дітей, а в дорослих — ≈20 %.

Згідно з класифікацією ВООЗ з 2016 р. В-клітинні ГЛЛ/ЛБЛ поділяють на форми з характерними генетичними та молекулярними порушеннями, решта форм отримала робочу назву «В-клітинні ГЛЛ/ЛБЛ невизначеного типу».

Імунофенотипова класифікація має основне практичне значення:

1) **В-клітинний ГЛЛ (CD19+, CD22+, CD79a+)**

2) **Т-клітинний ГЛЛ (cyCD3+, CD7+)**

**КЛІНІЧНА КАРТИНА**

**1. Суб’єктивні та об’єктивні симптоми:** подібні, як при ГМЛ →[розд. 15.2](https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.15.2.), але збільшення лімфовузлів або селезінки розвивається в 50 % випадків, а прояви анемії та тромбоцитопенії менш виражені. У 25 % пацієнтів спостерігається біль кісток та суглобів. Відносно частіше виникає раннє ураження ЦНС — 3 % при В-клітинному ГЛЛ та 8 % при Т-клітинному ГЛЛ. При Т-клітинних ГЛЛ/ЛБЛ часто з’являється лімфаденопатія середостіння і високий лейкоцитоз.

**2. Типовий перебіг:** на початковій стадії можуть виявлятись лише зміни в аналізах крові і збільшення лімфатичних вузлів або селезінки; на запущеній стадії хвороби з’являються геморагічні, септичні ускладнення, або ускладнення, зумовлені локалізацією інфільтрації в ЦНС, середостінні та в інших органах, які без лікування протягом декількох тижнів призведуть до смерті.

**ДІАГНОСТИКА**

Допоміжні дослідження

**1. Загальний аналіз периферичної крові:** лейкоцитоз (дуже високий і швидко наростаючий при Т-клітинному ГЛЛ), при підтипі про-В у ≈25 % хворих лейкоцитоз >100 000/мкл, а при деяких формах (особливо на ранній стадії) — лейкопенія, зазвичай анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, наявність лімфобластів у мазку периферичної крові, еозинофілія (при Т-клітинному ГЛЛ).

**2. Аспіраційна біопсія кісткового мозку**: домінуючий один тип бластних клітин з одночасним регресом інших клітинних рядів.

**3. Визначення імунофенотипу методом проточної цитометрії** (кров або кістковий мозок): має вирішальне значення і є основою для визначення імунофенотипічного підтипу, який допомагає у визначенні прогнозу та ідентифікації аберацій, що служать для моніторингу резидуальної хвороби (МРХ) під час терапії.

**4. Цитогенетичні та молекулярні дослідження:** у більшості хворих виявляються зміни кількості хромосом та/або структури. ГЛЛ з t(9;22)/*BCR-ABL1* (ГЛЛ з хромосомом Ph [ГЛЛ Ph+]) становить <25 % випадків, частіше зустрічається у старшому віці (<50 %). Кількісне молекулярне дослідження (ПЛР у реальному часі) використовують також для моніторингу МРХ (напр., визначення химерного гену *BCR-ABL1* при ГЛЛ Ph+).

**5. Візуалізаційне дослідження:** при Т-клітинних ГЛЛ/ЛБЛ у ≈50 % випадків спостерігається розширення верхнього середостіння внаслідок збільшення тимусу і лімфовузлів. УЗД допомагає визначити розміри лімфовузлів і селезінки.

**6. Люмбальна пункція:** у випадку ураження ЦНС збільшення цитозу спинно-мозкової рідини із наявністю бластних клітин в цитологічному дослідженні.

**Діагностичні критерії**

Морфологічне дослідження та імунофенотипування кісткового мозку мають основне значення: підтвердження наявності лейкозних лімфобластів, для встановлення діагнозу необхідне виявлення ≥2 специфічних для клітинного ряду антигенів. У ≈20 % випадках переважають ознаки лімфобластної лімфоми: інфільтрати  в основному уражають лімфатичні вузли, а у кістковому мозку лейкозні клітини складають <20–25 %; у таких випадках може бути необхідним дослідження лімфовузла. Для визначення підтипу В-клітинних ГЛЛ/ЛБЛ необхідні цитогенетичні та молекулярні дослідження.

Диференційна діагностика

Низько диференційовані форми ГМЛ, інфекційний мононуклеоз та інші вірусні інфекції, особливо такі, що супроводжуються лімфоцитозом, тромбоцитопенією і гемолітичною анемією, панцитопенія при інших захворюваннях, неходжкінські лімфоми.

Найбільше практичне значення мають **показники поганого прогнозу, основою для яких є відповідь на лікування**:

1) низька чутливість до ГК (бласти в периферичній крові >1000/мкл після фази пре-терапії);

2) бластоз кісткового мозку через 8–15 днів лікування >5 %;

3) досягнення ПР після >1 циклу індукційної терапії;

4) МРХ зберігається на рівні >10–3 після індукційнoї терапії або >10–4 після консолідації.

Статус МРХ, моніторинг якої проводять на різних етапах захворювання з використанням імунофенотипування або молекулярних досліджень, являється рівнозначно з цитогенетичними змінами (див. вище) найсуттєвішим фактором, що обтяжує прогноз та є вирішальним щодо зарахування пацієнтів до груп стандартного та високого ризику.

**ЛІКУВАННЯ**

Варіанти терапії залежать від Ph хромосоми, групи ризику (→Оцінка прогнозу), віку, функціонального стану та супутніх захворювань. Програми лікування ГЛЛ/ЛБЛ в різних державах базуються на схожих принципах, різниця між якими полягає в деталях.

**1. Підготовча терапія:** мета — зниження маси новоутворення, щоб зменшити ризик синдрому розпаду пухлини; застосовують преднізон або дексаметазон.

**2. Індукція ремісії:** мета — досягнення ПР; поліхіміотерапія (найчастіше вінкристин, антрациклін, ГК [преднізон або дексаметазон] і [аспарагіназа](https://compendium.com.ua/uk/akt/65/3307/asparaginasum) [або пегільована аспарагіназа]; як правило, протягом 4 тиж.). Після індукції визначте стан ремісії на основі мієлограми, оцініть МРХ методом проточної цитометрії (бажане <10–3) або ПЛР у реальному часі (обов’язково при ГЛЛ Ph+).

**3. Консолідація ремісії:** мета — стабілізація ремісії; секвенційне введення високих або середніх доз протипухлинних ЛЗ.

**4. Лікування після консолідації ремісії:** мета — зниження ризику рецидиву

1) в групі стандартного ризику і можл. у хворих, які не пройшли відбір до проведення ТГСК з огляду на незадовільний функціональний стан, супутні захворювання або старший вік — **підтримуюча терапія** (зокрема меркаптопурин і [метотрексат](https://compendium.com.ua/uk/akt/77/2994/methotrexatum));  під час лікування проводять моніторинг МРХ;

2) в групі підвищеного ризику, у т. ч. МРХ(+) (>80 % дорослих хворих) — **алоТГСК** від HLA-сумісного сибса неспорідненого донора або від гаплоідентичного донора.

**5. Лікування ГЛЛ Ph+:**

1) **індукція та консолідація ремісії** — ІТК ([іматиніб](https://compendium.com.ua/uk/akt/73/38107/imatinibum), дазатиніб) у комбінації з хіміотерапією (з обмеженням кількості і доз цитостатиків у порівнянні з ГЛЛ Ph–) або з самими ГК (у хворих, які не пройшли відбір до хіміотерапії);

2) **лікування після консолідації ремісії** — алоТГСК у хворих, які пройшли відбір до цієї процедури (тривають дослідження, щоб визначити, чи алоТГСК є необхідним, якщо досягнуто повну ремісію), у решти → пітримуюча терапія ІТК до часу появи рецидиву або непереносимості.

**6. Профілактика і лікування змін в ЦНС:** ліпосомальний [цитарабін](https://compendium.com.ua/uk/akt/67/2623/cytarabinum) або потрійна терапія (стандартний цитарабін із метотрексатом та дексаметазоном) інтратекально. У випадку резистентності або наявності змін у паренхімі → опромінення ЦНС (на основу черепа та спинний мозок).

**7. Хворі похилого віку:** індивідуалізація терапії в залежності від загального функціонального стану та супутніх захворювань — лікування, як в групі хворих молодшого віку, програми зі зниженою токсичністю (з обмеженням доз цитостатиків), симптоматична і підтримуюча терапія; розгляньте доцільність алоТГСК з кондиціонуванням зниженої інтенсивності або аутоТГСК.

**8. Тактика в разі неефективності терапії першої лінії або рецидиву:** схеми з ЛЗ, що не мають перехресної резистентності з ЛЗ першої лiнії, або лікування в рамках клінічних досліджень (напр., аналоги пуринів, моноклональні антитіла, лікування клітинами), при пізніх рецидивах (після 2 років) ефективним може виявитись повторення індукції першої лінії. При резистентному і рецидивуючому ГЛЛ Ph+ застосуйте інший, ніж призначений раніше, ІТК відповідно до результату аналізу мутації гену *BCR-ABL1*. В усіх випадках після досягнення ПР намагайтесь провести алоТГСК.

**9. Допоміжне лікування**: так як при ГМЛ , додатково: частіше спостерігається синдром розпаду пухлини, ускладнення кортикотерапії, токсичність аспарагінази (особливо порушення гемостазу), необхідність застосування Г-КСФ.

**ПРОГНОЗ**

Більшість форм ГЛЛ Ph– є чутливою до поліхіміотерапії, і відповідь залежить від доз ЛЗ. У зв’язку з цим прогноз значною мірою залежить від початкової маси пухлини і можливості відповідної ескалації доз ЛЗ, що, в свою чергу, обмежується функціональним станом та віком.

У дорослих ПР при ГЛЛ досягають в >70 % випадків, а при застосуванні інтенсивної терапії — >90 %. Відсоток загальної 5-річної виживаності: у дорослих віком <30 років — 54 %, 30–44 років — 35 %, 45–60 років — 24 %, >60 років — 13 %. Введення ІТК до лікування ГЛЛ Ph+ значною мірою збільшило відсоток ПР (>90 %), тривалість ПР і відсоток багаторічної виживаності (≈50 %).

1. **Питання для самостійної підготовки студента до практичного заняття:**

1) Основні етіологічні фактори та патогенетичні механізми лейкозу;

2) Основні клінічні синдроми при гострому лейкозі;

3) Скарги та дані фізикального обстеження при гострому лейкозі;

4) Методика фізикального обстеження хворих на гострий лейкоз;

5) Діагностичне значення клінічного аналізу крові та мієлограми при гострому лейкозі;

1. **Література:**

***Основна:***

1. Current Medical Diagnosis &Treatmant 60th Anniversary / M.Hill, M. A.Paradakis, S. J.McPhee, M. W.Rabow., 2021.
2. Davidson’s Principles and Practice of Medicine 23th Edition / S.H Ralston, I. D Penman, M. WJ Strachan, R. P Hobson., 2018
3. 20th Edition Harrison’s Principles of Internal Medicine / J. Fauci, K. Hauser, L. Loscalzo., McGraw-Hill Education 2018.
4. Acute Myeloid Leukemia. McMaster Textbook of Internal Medicine. Kra-ków: Medycyna Praktyczna [Electronic resource] / Khalaf D, Crowther M, Hołowiecki J – Resource access mode: <https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.2>..
5. Acute Lymphoblastic Leukemia. McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna. [Electronic resource] / Khalaf D, Crowther M, Hołowiecki J – Resource access mode: <https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.3>.

***Додаткова:***

1. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality [Electronic resource] / Mohamed L Sorror, Barry E Storer, Amir T Fathi таін.] – Resource access mode: JAMA Oncol . 2017 Dec 1;3(12):1675-1682.
2. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia [Electronic resource] / Heidi D. Klepin, Ann M. Geiger, Janet A. Tooze таін.] – Resource access mode: Blood (2013) 121 (21): 4287–4294.
3. Function, Survival, and Care Utilization Among Older Adults With Hematologic Malignancies [Electronic resource] / Clark DuMontier, Michael A Liu, Anays Murillo таін.] – Resource access mode: J Am Geriatr Soc . 2019 May;67(5):889-897. doi: 10.1111/jgs.15835. Epub 2019 Apr 4.
4. Prevalence of Cognitive Impairment and Association With Survival Among Older Patients With Hematologic Cancers [Electronic resource] / Tammy T Hshieh, Wooram F Jung, Laura J Grande таін.] – Resource access mode: JAMA Oncol . 2018 May 1;4(5):686-693. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5674.
5. More Versus Less Therapy for Older Adults With Acute Myeloid Leukemia: New Perspectives on an Old Debate [Electronic resource] / Heidi D Klepin, Elihu Estey, Tapan Kadia – Resource access mode: Am Soc Clin Oncol Educ Book . 2019 Jan;39:421-432. doi: 10.1200/EDBK\_239097. Epub 2019 May 17.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ з теми:

ХРОНІЧНИЙ ЛЕЙКОЗ

1. **Мета заняття:**

Навчити студентів вмінню збирати скарги, анамнез та проводити фізикальне обстеження у хворих на хронічний лейкоз (ХЛ).

Ознайомити студентів з методами обстеження, що застосовуються для діагностики ХЛ, показаннями до їх застосування, методикою проведення, діагностичною цінністю кожного з них.

Навчити студентів самостійно інтерпретувати результати обстежень, формулювати діагноз та вміти проводити та аналізувати диференціальну діагностику.

Навчити студентів складати алгоритм лікування конкретного хворого на ХЛ з урахуванням клінічних особливостей перебігу та наявності супутньої патології.

1. **Компетенції (формування компетенцій):**

1. Вміти з’ясувати та проаналізувати скарги хворих на ХЛ.

2. Навчити студентів розпізнавати основні симптоми та синдроми у хворих на ХЛ

3. Удосконалити методику фізикального обстеження хворих на ХЛ.

4. Вміти визначити стадію ХЛ у конкретного хворого та сформулювати діагноз.

5. Вміти призначити оптимальний алгоритм діагностики у хворих на ХЛ.

6. Навчити студентів самостійно інтерпретувати дані інструментальних та лабораторних методів дослідження, які використовуються в діагностиці ХЛ.

7. Інтерпретувати дані аналізу крові та стернального пунктату у хворих на ХЛ.

8. Призначити лікування в залежності від варіанту ХЛ.

9. Ознайомити студентів з тактикою лікування ускладнень при ХЛ.

1. **План та організаційна структура уроку.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Назва етапу | Опис етапу | | Рівні асиміляції | | час |
| Підготовчий етап | | | | | |
| Організаційні заходи  Перевірка робочих зошитів  Постановка цілей навчання та мотивація  Контроль початкового рівня знань:  1. Етіологія і патогенез  2. Клініка  3. Діагностика  4. Диференційна діагностика  5. Лікування | Методи контролю теоретичних знань:  - індивідуальне теоретичне опитування;  - тестовий контроль;  - розв'язування типових задач. | | Питання  Типові завдання  Тести  Письмові теоретичні завдання  Таблиці  Малюнки  Структурно-логічні схеми  Аудіо та відеоматеріали. | | 45-60 хв. |
| Основна сцена | | | | | |
| Формування практичних навичок  1. Діагностичне значення клінічного аналізу крові та мієлограми при ХЛ;  2. Діагностичне значення результатів цитоморфологічного, цитохімічного, цитогенетичного аналізів;  3. Діагностичне значення стернальної пункції при хронічних лейкозах, показання, протипоказання;  4. Діагностичне значення трепанобіопсії клубової кістки при КЛ;  5. Перелік додаткових інструментальних досліджень, що застосовуються для виявлення спленомегалії, гепатомегалії, збільшення внутрішніх лімфовузлів, лейкозних інфільтратів у різних органах і тканинах;  6. Ускладнення ХЛ;  7. Особливості ведення хворих на ХЛ;  8. Особливості лікування ХЛ (схема лікування, хіміотерапія, променева терапія, трансплантація кісткового мозку) | Методика формування практичних навичок:  Практичний тренінг  Методика формування професійних навичок:  навчання вирішенню типових і нетипових ситуаційних задач (реальних клінічних, змодельованих, текстових | | Алгоритм формування практичних навичок.  Професійні алгоритми формування професійних навичок;  пацієнтів, історії хвороби, ситуаційні задачі | | 100-150 хв. |
| Завершальний етап | | | | | |
| Контроль і корекція рівня практичних навичок і професійної майстерності | | Методи контролю практичних навичок:  Індивідуальний контроль практичних навичок та їх результатів  Методи контролю професійної майстерності: аналіз та оцінка результатів клінічної роботи студентів | | Результати роботи з пацієнтом, з історією захворювання.  Нетипові ситуаційні проблеми. | 45-60 хв. |
| Підбиття підсумків уроку: теоретичне, практичне, організаційне | |  | |  | 5-10 хв. |
| Домашнє завдання | | Орієнтовна карта для самостійної роботи з літературою. Рекомендована література (основна, додаткова) | |  | 5 хв. |

1. **Зміст теми уроку**

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

.

**Класифікація хронічних лейкозів**

I. Хронічні лейкози мієлоїдного походження:

Хронічний мієлолейкоз.

Хронічний моноцитарний і мієломоноцитарний лейкоз.

Ідіопатичний мієлофіброз.

Есенціальний тромбоцитоз.

Справжня поліцитемія (еритремія).

Мієлодиспластичний синдром не відноситься до лейкозів!!!

II. Хронічні лімфопроліферативні захворювання:

Хронічний лімфолейкоз.

Парапротеїнемічні гемобластози (мієломна хвороба, макроглобулінемія Вальденстрема).

Лімфоми та лімфосаркоми.

Хронічні мієлопроліферативні Ph

**ХРОНІЧНИЙ МІЄЛОЛЕЙКОЗ**

Мієлопроліферативне новоутворення, в основі якого лежить клональна проліферація пухлинно зміненої поліпотентної стовбурової клітини кісткового мозку. Єдиним дослідженим етіологічним фактором є вплив іонізуючого випромінювання. У результаті взаємної транслокації довгих плечей 9-ої та 22-ої хромосом виникає філадельфійська хромосома (Ph) → відбувається злиття генів *BCR* і *ABL1* та утворення химерного гену *BCR-ABL1*. Продукт його діяльності, білок bcr-abl, проявляє постійну тирозинкіназну активність, що призводить до підвищення проліферації клону стовбурових клітин кісткового мозку, загальмування апоптозу та порушення адгезії лейкозних клітин до строми кісткового мозку.

**Етіологія хронічного мієлолейкозу**

На сьогоднішній день чітко не відомі етіологічні фактори, що можуть приводити до розвитку ХМЛ, переконливо доведена лише роль іонізуючого випромінювання

**Патогенез** хронічного мієлолейкозу. В основі захворювання лежить мутація стовбурових клітин. На відміну від інших лейкозів, при хронічному мієлолейкозі формується певний генетичний дефект - в результаті реципрокної (взаємної) транслокації генетичного матеріалу між 9 і 22 хромосомами утворюється химерний (гібридний) ген bcr-abl. Цей ген кодує синтез химерного білка, який затримує дозрівання клітин і затримує апоптоз (запрограмовану смерть клітин). В результаті утворюється і накопичується значна кількість клітин, переважно мієлоїдних, що супроводжується невпинним розмноженням та викидом в периферичну кров патологічних лейкоцитів, інколи тромбоцитів.

**Клінічна картина хронічного мієлолейкозу.**

**ХМЛ має три фази (стадії): хронічну, фазу акселерації та фазу бластної кризи. Захворювання може бути діагностовано на будь-якому етапі.**

Початковий період (початкова фаза): скарги частіше відсутні, інколи хворі скаржаться на загальну слабкість, зниження працездатності, незначне потовиділення вночі, слабкий біль у лівому підребер'ї, об'єктивно - незначне збільшення селезінки.

**Симптоми:** пов’язані зі значним лейкоцитозом (>200 000–300 000/мкл у 10 % хворих — втрата маси тіла, прояви лейкостазу (порушення кровотоку в мікроциркуляторному руслі — порушення свідомості, зору, біль голови, прояви гіпоксемії, пріапізм), спленомегалія (може спричиняти біль в лівому підребер’ї, відчуття важкості в черевній порожнині) та гепатомегалія.

У ≈50 % хворих ХМЛ діагностується випадково під час дослідження морфології крові. Хронічна фаза (**ХФ**) захворювання прогресує безпосередньо до бластної кризи (**БК**, 2-фазний перебіг) або частіше — поступово, проходячи фазу акселерації (**ФА**, 3-фазний перебіг). БК схожа на гострий лейкоз (в 70–80 % мієлобластний, в 20–30 % — лімфобластний); в решті випадків трансформація може протікати як мієлофіброз. ФА та БК характеризуються нагромадженням цитогенетичних аберацій, резистентністю до лікування та несприятливим прогнозом.

СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми):

Рясне нічне потовиділення протягом 1-го місяця без ознак інфекції.

Значна втома.

Температура тіла вище 380 С протягом не менше 2 тижнів без ознак інфекції.

Втрата ваги понад 10% маси тіла за останні 6 місяців.

Запущена стадія фаза акселерації або фаза бластнї кризи: скарги на загальну слабкість, зниження працездатності, нічну пітливість, болі в кістках, болі в лівому підребер'ї, підвищення температури тіла, об'єктивно - блідість шкіри та видимих ​​слизових оболонок, схуднення, пальпуються безболісні лімфатичні вузли, характеризується збільшенням селезінки і, меншою мірою, печінки. Лейкемічна інфільтрація тканин може призводити до різноманітних симптомів з боку різних органів і систем.

Симптоматика множинного ураження органів і систем нагадує таку при гострому лейкозі.

**Лабораторні дані при хронічному мієлолейкозі.**

**Загальний аналіз крові:**

**1. Загальний аналіз периферичної крові:** лейкоцитоз (в середньому на момент встановлення діагнозу — 100 000/мкл), в мазку зсув лейкоцитарної формули вліво (навіть до бластів, включає промієлоцити, мієлоцити, метамієлоцити), базофілія, рідше — еритробласти; тромбоцитоз (в 1/3 випадків); рівень гемоглобіну на момент встановлення діагнозу, як правило, в межах норми.

**2. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку:** кістковий мозок у більшості випадків гіперклітинний, зі збільшеним відсотком клітин-попередників нейтрофілопоезу (картина подібна до периферичної крові) та мегакаріопоезу, еритроцитарний паросток — пригнічений, можливий підвищений відсоток бластів.

**3. Цитогенетичне дослідження кісткового мозку** (Ph-хромосома) **та молекулярне дослідження крові** (ген *BCR-ABL1*: якісне дослідження [ЗТ-ПЛР] для постановки діагнозу, кількісне дослідження [кількісна ЗТ-ПЛР] з метою моніторингу відповіді на лікування, дослідження мутацій цього гену, відповідальних за резистентність до лікування).

**Діагностичні критерії**

Виявлення Ph-хромосоми за допомогою цитогенетичного дослідження, або гену *BCR/ABL1* за допомогою молекулярного дослідження.

**1. Критерії ФА** за ВООЗ (наявність ≥1-го):

1) персистуючий або наростаючий лейкоцитоз >10 000/мкл, резистентний до терапії;

2) персистуюча або наростаюча спленомегалія, резистентна до терапії;

3) персистуючий тромбоцитоз >1 млн/мкл, резистентний до терапії;

4) персистуюча тромбоцитопенія <100 000/мкл (не пов’язана з лікуванням);

5) базофілія ≥20 %;

6) відсоток бластів у периферичній крові або кістковому мозку 10–19 %;

7) додаткові цитогенетичні зміни в клітинах Ph+ на момент постановки діагнозу (трисомія 8, трисомія Ph, ізохромосома 17q, трисомія 19, комплексний каріотип, аномалії 3q26.2)

8) додаткова клональна хромосомна аберація в клітинах Ph+ під час лікування.

**2. Критерії БК** за ВООЗ (наявність ≥1-го): бласти у периферичній крові або кістковому мозку ≥20 %; екстрамедулярні лейкозні інфільтрати (поза селезінкою).

Диференційна діагностика

**1. Стани, що супроводжуються зростанням кількості нейтрофілів:**

1) інші мієлопроліферативні та мієлодиспластично-мієлопроліферативні новоутворення;

2) лейкемоїдна реакція — інфекції (лейкоцитоз до 100 000/мкл), особливо, при бактеріальній пневмонії, менінгіті, дифтерії, туберкульозі, грибкових інфекціях;

3) інші новоутворення, які продукують фактори росту гранулоцитів — дрібноклітинний рак легень, рак яєчника, меланома, лімфома Ходжкіна;

4) інші (лейкоцитоз до 30 000–40 000/мкл) — некроз тканин, інфаркт міокарду, міозит, гостра кровотеча, лікування кортикостероїдами, Г-КСФ або ГМ-КСФ.

**2. Стани, що супроводжуються тромбоцитозом**

Лейкоцитоз до 50-300 × 109 / л і вище ;

Зсув лейкоцитарної формули вліво мієлоцитів, промієлоцитів та одиничних бластів;

Базофільно-еозинофільна асоціація;

Тромбоцитоз до 600-1000 × 109 / л (у багатьох хворих);

Лімфопенія за рахунок нейтрофільозу

Нормохромна анемія.

Мієлограма: різке збільшення кількості клітин мієлоїдного паростка.

Цитогенетичний аналіз: біля 90% хворих мають маркерну філадельфійську хромосому в клітинах усіх ліній, крім Т-лімфоцитів.

Обов’язково проведення якісного молекулярного аналізу методом ПЛР для визначення типу транскрипту bcr/abl, що дозволить у подальшому ефективно моніторувати лікування ХМЛ препаратами ІТК за наявності типових транскриптів. У випадку атипових транскриптів моніторування проводиться тільки FISH методом.

Біохімічний аналіз: підвищення сечової кислоти, вітаміну В12, лактатдегідрогенази, калію, кальцію, зниження холестерину і глюкози.

3. Термінальна стадія (фаза акцелерації та бластної кризи). Можливе збільшення бластів > 30% у периферичній крові або в кістковому мозку.

**Лікування ХМЛ**

**1. Інгібітори тирозинкінази (ІТК) тривало:**

1) [**іматиніб**](https://compendium.com.ua/uk/akt/73/38107/imatinibum) 400 мг 1 × на день п/о;

2) **дазатиніб** 100 мг 1 × на день п/о — ефективний у всіх випадках резистентності до іматинібу, спричинених мутаціями гену *BCR-ABL1*, за винятком мутації Т315I/A, F317L i V299L;

3) [**нілотиніб**](https://compendium.com.ua/uk/akt/78/116777/nilotinibum) 300 мг (400 мг при терапії другої лінії) 2 × на день п/о — ефективний у всіх випадках резистентності до іматинібу, спричинених мутаціями гену *BCR-ABL*, за винятком мутації Т315I, Y253H/F, E255V/К i F359V;

4) **бозутиніб** 500 мг 1 × на день п/о;

5) **понатиніб** 45 мг 1 × на день п/о.

Для лікування першої лінії використовують іматиніб, [нілотиніб](https://compendium.com.ua/uk/akt/78/116777/nilotinibum) або дазатиніб. У випадку резистентності до іматинібу або непереносимості цього ЛЗ можна застосувати дазатиніб, нілотиніб або бозутиніб. У випадку резистентності до нілотінібу або дазатінібу, або їх непереносимості, якщо лікування іматінібом не є  показаним, а також у хворих із мутацією T315I гена *BCR-ABL1* застосовують понатиніб. Основою для прийняття рішення щодо вибору ЛЗ має бути: доступність, профіль токсичності, група ризику за прогностичними шкалами, а також супутні захворювання і потенційна взаємодія з іншими ЛЗ, які хворий приймає. Також під час вибору терапії у разі неефективності попереднього лікування необхідно провести дослідження мутації гену *BCR-ABL1*. **Критерії оптимальної відповіді на терапію першої лінії (або другої лінії у разі непереносимості терапії першої лінії):**

1) велика цитогенетична відповідь (відсоток клітин Ph+ при цитогенетичному дослідженні ≤35 %; ВЦВ) і/або рівень транскрипту *BCR/ABL1* при дослідженні кількісною ПЛР у реальному часі ≤10 %, яких досягнуто через 3 міс.;

2) повна цитогенетична відповідь (відсутність Ph+ клітин при цитогенетичному дослідженні; ПЦВ) і/або *BCR/ABL1* <1 % до 6 міс. від встановлення діагнозу;

3) велика молекулярна відповідь (*BCR/ABL1 ≤*0,1 %; ВМВ) до 12 міс. від встановлення діагнозу і будь-коли пізніше.

У хворих під час хронічної фази, у яких в результаті застосування терапії першої лінії досягнуто т. зв. глибокої молекулярної відповіді (кількість транскрипту *BCR-ABL1* ≤0,01 %) тривалістю ≥2 років, можна розглянути (лише у межах клінічних випробувань) припинення лікування ІТК.

**2. алоТГСК:** можна розглянути доцільність у хворих, які пройшли відбір до цієї процедури в ХФ з мутацією Т315І (при відсутності доступу до понатинібу), або якщо лікування ≥2 ІТК виявилось неефективним і/або спостерігалась їх непереносимість. Проведення HLA-типування пацієнта та його сибсів рекомендують також у тому випадку, якщо початково виявлялись попереджувальні критерії або при ХФ терапія першої лінії будь-яким ІТК виявилась неефективною.

**3. Інтерферон-α** застосовується у вагітних жінок (монотерапія), у хворих, які не є кандидатами на алоТГСК, після неефективності лікування ІТК (у комбінації, напр. з цитарабіном).

**4. Гідроксисечовина** застосовується короткотривало з метою циторедукції перед підтвердженням діагнозу, або в якості паліативної терапії в окремих хворих.

**5. Лікування ФА та БК:** застосовуються ІТК у дозі вищій, ніж стандартна. У випадку прогресування під час лікування змініть ІТК на інший. З метою досягнення ремісії часто необхідно застосувати одночасну хіміотерапію, як при гострому лейкозі. У кожного хворого, найкраще після досягнення ХФ, намагайтесь провести алоТГСК. Виняток становлять хворі, у яких вперше діагностовано ФА (які не отримували раніше ІТК), та котрі після застосування лікування ІТК досягли оптимальної відповіді.

**Моніторинг ефективності терапії:** загальний аналіз крові (кожні 2 тиж. включно до досягнення повної гематологічної ремісії [ПГР: кількість лейкоцитів <10 000/мкл, тромбоцити <450 000/мкл, нейтрофілопоез без омолодження, базофіли в мазку крові <5 %, при об’єктивному обстеженні селезінка не збільшена], у подальшому кожних 2–3 міс.), цитогенетичне дослідження (після 3-ох, 6-ти i 12-ти міс. від початку терапії до часу досягнення ПЦВ,  можна їх не проводити у випадку оптимальної молекулярної відповіді), кількісна ПЛР у реальному часі (кожних 3 міс.).

**Моніторинг небажаних ефектів ІТК:** періодично проводьте контроль функції печінки та нирок, а також концентрації електролітів у сироватці і маси тіла, а у випадку нілотинібу додатково активності амілази та ліпази  в сироватці та ЕКГ. У разі нейтропенії (<1000/мкл) або тромбоцитопенії (<50 000/мкл) відмініть ЛЗ до часу, коли кількість нейтрофілів становитиме >1500/мкл, а кількість тромбоцитів >75 000/мкл; якщо ситуація повториться → знизьте дозу після підвищення їх кількості. При нейтропенії, що спричинена ІКТ, можна застосувати Г-КСФ. Інші часті небажані ефекти: плевральний випіт (дазатініб), гіперглікемія та гіперхолестеринемія (нілотиніб), тромбоемболічні події (понатиніб).

-Радіотерапія зазвичай при ХМЛ не застосовується, хоча і не заперечується.

-Лейкоцитоферез. Показання до застосування - гіперлейкоцитоз і гіпертромбоцитоз. Терапевтичний ефект - зменшення маси лейкозних клітин. Практично не застовується за наявності ефективного лікування ІТК.

-Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин проводиться у разі рефрактерності до лікування всіма ІТК, розвитку бластної кризи.

**Прогноз при хронічному мієлолейкозі**

Відповідь на терапію ІТК є найістотнішим прогностичним фактором. Серед хворих, які отримують лікування іматинібом, після 7-ми років лікування відсоток виживаності без прогресування захворювання і без розвитку ФА або БК становить, відповідно, 81 % та 94 %. Відсоток 3-річної виживаності хворих після проведення алоТГСК (від спорідненого донора) становить ≈80 %

**Інші хронічні лейкози мієлоїдного походження Ph- негативні мієлопроліферативні захворювання.**

**Хронічний моноцитарний лейкоз -** пухлинне мієлопроліферативне захворювання, при якому в периферичній крові та кістковому мозку підвищується вміст моноцитарних клітин. Клінічні дані схожі з такими при хронічному мієлолейкозі. Основні лабораторно-діагностичні відмінності цього захворювання: значний моноцитоз периферичної крові та кісткового мозку; високий вміст лізоциму в крові та сечі.

Лікування: застосована програма терапії хронічного мієлоїдного лейкозу.

**Хронічний мієломоноцитарний лейкоз** пухлинне мієлопроліферативне захворювання, при якому в периферичній крові та кістковому мозку підвищується вміст клітин мієлоцитарного та моноцитарного рядів. За клінічними характеристиками нагадує хронічний моноцитарний лейкоз. Лікування: використовується програма лікування хронічного мієлоїдного лейкозу.

**Ідіопатичний мієлофіброз** це пухлинне мієлопроліферативне захворювання, що характеризується трипроростковою мієлоїдною проліферацією, фіброзом кісткового мозку, екстрамедулярним кровотворенням і лейкоеритробластною формулою крові. Клінічними проявами цього захворювання є спленомегалія, гепатомегалія, біль у кістках та животі, тромбози різної локалізації. Рентгенологічне дослідження виявляє ознаки остеомієлосклерозу (ущільнення кісток, навіть трубчастих). Серед лабораторних даних можна виділити:

* лейкоеритробластна реакція (наявність еритробластів і незрілих лейкоцитів у периферичній крові);
* при трепанобіопсії крила клубової кістки – ознаки мієлофіброзу (зниження клітинного вмісту кісткового мозку <30%).

Лікування: застосована програма терапії хронічного мієлоїдного лейкозу.

**Есенціальний тромбоцитоз -** це мієлопроліферативне захворювання, що характеризується значним підвищенням кількості тромбоцитів у крові. Клінічна картина характеризується тромботичними оклюзіями судин, пекучими болями в кінцівках (еритромелалгія), цереброваскулярною ішемією, патологією вагітності, геморагічним синдромом (внаслідок ДВС-синдрому).

Основні лабораторні критерії:

* збільшення мегакаріоцитів у кістковому мозку;
* підвищення тромбоцитів у периферичній крові.

Лікування: застосована програма терапії хронічного мієлоїдного лейкозу. При тромбозах призначають антиагреганти: пентоксифілін «Трентал» 2% розчин 5 мл на 200 мл 5% розчину глюкози в/в краплі; o дипіридамол 0,5% розчин по 2 мл внутрішньовенно або в/в; o клопідогрель по 1 табл. (75 мг) перорально.

**ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ**

Неопластичне захворювання морфологічно зрілих лімфоцитів В, що виявляються в крові, кістковому мозку, лімфоїдній тканині та інших органах. Етіологія невідома. Це найчастіша форма лейкозу у дорослих в Європі та Північній Америці. Медіана віку дебюту захворювання складає 72 роки; може мати сімейний характер.

**КЛІНІЧНА КАРТИНА**

У більш, ніж половини хворих на момент постановки діагнозу клінічна симптоматика відсутня (виявляють лише лімфоцитоз при рутинному дослідженні морфології крові).

**1. Суб’єктивні прояви:** неспецифічні симптоми (загальні, перші 3 — це т. зв. В-симптоми, у 5–10 % хворих) — втрата маси тіла на ≥10 % за останні 6 міс., лихоманка (>38 °C), що зберігається ≥2 тиж. (без супутньої інфекції), підвищена пітливість, особливо вночі, без супутніх інфекцій тривалістю >2 тиж., значна загальна слабкість (≥2 за функціональною шкалою ECOG), підвищена втомлюваність, відчуття важкості в черевній порожнині та біль живота (симптоми, пов’язані зі спленомегалією).

**2. Об’єктивні симптоми:** збільшення лімфатичних вузлів (у 50–90 %), селезінки (у 25–55 %), печінки (у 15–25 %), інших лімфоїдних органів (кільця Вальдеєра, мигдаликів); ураження позалімфатичних органів (найчастіше шкіри, у <5 %).

**3. Ускладнення:** інфекції та аутоімунні цитопенії, особливо аутоімунна гемолітична анемія та імунна тромбоцитопенія.

**4. Лімфома з малих лімфоцитів** (ЛМЛ) — це нелейкозна форма ХЛЛ (ідентична за морфологічними та імунофенотиповими характеристиками), яка рідше спостерігається і характеризується збільшенням лімфатичних вузлів і/або селезінки, з лімфоцитозом периферичної крові <5000/мкл, без цитопеній, спричинених інфільтрацією кісткового мозку.

**5. Типовий перебіг:** дуже варіабельний. У більшості випадків після фази легкого перебігу захворювання закінчується фазою тяжких ускладнень і призводить до смерті (через 5–10 років). У <30 % хворих легкий перебіг, з виживаністю до 10–20 років, летальні випадки зазвичай пов’язані із прогресією ХЛЛ або інфекцією. Також захворювання може із самого початку мати агресивний перебіг і протягом 2–3 років призвести до смерті. В 1–10 % випадків відбувається трансформація в більш агресивну лімфому (синдром Ріхтера). Підозрюйте трансформацію у випадку швидкого прогресування асиметричної лімфаденопатії, інфільтрації нетипових екстранодальних органів, появи загальних симптомів або раптового та високого підвищення активності ЛДГ у сироватці крові чи гіперкальціємії.

**ДІАГНОСТИКА**

Допоміжні дослідження

**1. Загальний аналіз периферичної крові:** лімфоцитоз (>5000/мкл, в середньому ≈30 000/мкл), з перевагою малих, морфологічно зрілих лімфоцитів та з характерними ядрами ушкоджених лімфоцитів — т. зв. тіні Боткіна-Гумпрехта, анемія та тромбоцитопенія (в запущених формах внаслідок витіснення нормального гемопоезу лейкемічним клоном; на кожній стадії — внаслідок аутоімунних механізмів).

**2. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку:** нормо- або гіперклітинний кістковий мозок, підвищений відсоток лімфоцитів (зазвичай >30 % лімфоцитів).

**3. Імунофенотипування крові або кісткового мозку:** характерна співекспресія В-клітинних антигенів (CD19, CD22), CD23, а також Т-клітинного антигену CD5.

**4. Цитогенетичні і молекулярні дослідження: не існує** єдиної характерної для ХЛЛ цитогенетичної аберації,  перед кожною наступною терапевтичною лінією рекомендують проводити FISH-дослідження циркулюючих лімфоцитів для виявлення найчастіших прогностично значущих аномалій: del(13q), трисомія 12, del(11q), del(17p). Наявність del(17p) і/або мутації гену *TP53* свідчить про несприятливий прогноз і резистентність до стандартної імунохіміотерапії.

**5. Інші лабораторні дослідження:** позитивна пряма проба Кумбса (у 35 %), гіпогаммаглобулінемія (у ≈8 %).

**Діагностичні критерії**

1) лімфоцитоз периферичної крові ≥5000/мкл з домінуючою популяцією морфологічно зрілих, малих лімфоцитів;

2) підтвердження клональності циркулюючих В-лімфоцитів, що мають характерний імунофенотип за даними проточної цитометрії периферичної крові.

Діагноз ЛМЛ встановлюють на основі гістологічного дослідження лімфатичних вузлів.

**Диференційна діагностика**

Моноклональний В-клітинний лімфоцитоз (наявність у периферичній крові клону В-клітин, кількість яких становить <5000/мкл, без клінічних проявів, можлива прогресія в ХЛЛ), інші лімфоми з малих В-клітин, інші причини лімфоцитозу.

**ЛІКУВАННЯ**

**Протипухлинна терапія**

**Показання до призначення лікування:**

1) загальні симптоми (в т. ч. так звані В-симптоми);

2) анемія або тромбоцитопенія, обумовлені інфільтрацією кісткового мозку, гемолітична анемія або тромбоцитопенія, спричинені аутоімунними механізмами — резистентні до ГК та іншої стандартної терапії (→Підтримуюча терапія);

3) значна (>10 см) або прогресуюча лімфаденопатія, чи значна (>6 см нижче реберної дуги) або прогресуюча або симптоматична спленомегалія;

4) дуже високий (як правило >500 000/мкл) з проявами лейкостазу, або швидко наростаючий лімфоцитоз (>50 % впродовж 2-х міс.), з часом подвоєння кількості лімфоцитів <6 міс. (при початковому лімфоцитозі >30 000/мкл);

5) III або IV клінічна стадія за Rai, стадія А з ознаками прогресування хвороби, або В чи C за Binet. У хворих, які не потребують лікування, рекомендується проводити контрольні огляди (об'єктивне обстеження, морфологія периферичної крові) кожні 3–12 міс.

Рішення щодо вибору способу лікування залежить від віку хворого та його загального функціонального стану, супутніх захворювань, наявності del(17p) або мутації гену *TP53*, попереднього лікування, доступності ЛЗ та побажання пацієнта.

**2. Лікування першої лінії:** аналоги пуринів ([флударабін](https://compendium.com.ua/uk/akt/70/201/fludarabinum), [кладрибін](https://compendium.com.ua/uk/akt/67/106037/cladribinum), пентостатин) у монотерапії чи в схемах комбінованої терапії (у хворих молодого або старшого віку без суттєвої супутньої патології рекомендований цикл FCR [флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб] або CCR [кладрибін, циклофосфамід, ритуксимаб] кожні 28 днів), [хлорамбуцил](https://compendium.com.ua/uk/akt/67/2672/chlorambucilum) у комбінації з антитілом анти-CD20 (ритуксимаб, обінутузумаб, офатумумаб) або при необхідності у монотерапії рекомендується для хворих старшого віку з супутніми захворюваннями, [бендамустин](https://compendium.com.ua/uk/akt/66/167136/bendamustine) у поєднанні із ритуксимабом або при необхідності у монотерапії (у пацієнтів старшого віку без серйозних супутніх захворювань, які однак не пройшли відбору до FCR). У хворих із делецією 17p або мутацією *TP53* — імунохіміотерапія як вище, а у випадку, якщо її не можна застосувати → ібрутиніб (інгібітор тирозикінази Брутона.

**3. Лікування у разі рецидиву або неефективності лікування першої лінії:**

1) рецидив або прогресія через 12–24 міс. від закінчення монотерапії або 24–36 міс. після завершення імунохіміотерапії → повторіть лікування першої лінії;

2) рецидив або прогресія через коротший період→ виберіть іншу, ніж попередньо, тактику лікування: аналоги пуринів у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (також FCR у знижених дозах), [бендамустин](https://compendium.com.ua/uk/akt/66/167136/bendamustine) у монотерапії або в комбінації з ритуксимабом (BR) або офатумумабом, алемтузумаб у монотерапії або в комбінації з аналогом пуринів або ритуксимабом, високі дози метилпреднізолону у монотерапії або в комбінації з ритуксимабом (у хворих з резистентністю до аналогів пуринів), інгібітори тирозинкіназ (ібрутиніб або іделалізиб у комбінації з ритуксимабом), монотерапія антитілом анти-CD20, венетоклакс (у хворих із резистентністю до інгібіторів тирозинкіназ або їх непереносимістю).

**4. Резистентність до аналогів пуринів або наявність делеції 17р чи мутації *TP53*:** розгляньте доцільність призначення алоТГСК.

**Підтримуюча терапія**

**1. Профілактика інфекцій**: щеплення проти грипу, пневмококів і *Haemophilus influenzae* типу В; [ацикловір](https://compendium.com.ua/uk/akt/65/3297/aciclovirum) та котримоксазол у хворих, лікованих аналогами пуринів, іделалізибом або алемтузумабом; у хворих із гіпогаммаглобулінемією (<500 мг/дл) з рецидивуючими інфекціями дихальної системи, які вимагають призначення внутрішньовенної антибіотикотерапії та/або госпіталізації, розгляньте доцільність застосування ВВІГ або підшкірного імуноглобуліну.

**2. Лікування аутоімунних цитопеній:** ГК; лікування другої лінії — спленектомія, ВВІГ, імуносупресивні ЛЗ, ритуксимаб

**3. Профілактика синдрому розпаду пухлини**

**ПРОГНОЗ**

Після лікування хлорамбуцилом до 50 % пацієнтів досягають 10-річну виживаність. Комбінація аналогів пуринів з циклофосфамідом та ритуксимабом дозволяє досягнути найбільшої кількості повних ремісій та найдовшої виживаності без прогресування та необхідності проводити лікування. Найчастішою причиною смерті є інфекції. Ризик розвитку інших злоякісних новоутворень (солідних пухлин або проліферативних захворювань кровотворної системи) є в 2–7 разів вищий, ніж у загальній популяції.

1. **Питання для самостійної підготовки студента до практичного заняття:**

1. Схеми мієлоцитопоезу та лімфоцитопоезу.

2. Поширеність хронічних лейкозів.

3. Етіологічні фактори хронічних лейкозів.

4. Патогенез хронічних лейкозів.

5. Класифікація хронічних лейкозів.

6. Клінічні прояви та зміни об'єктивного статусу хронічних лейкозів.

7. Методи діагностики хронічних лейкозів.

8. Показання та протипоказання до призначення специфічної терапії хронічних лейкозів.

9. Основні схеми лікування хронічних лейкозів та оцінка відповіді на них.

10. Прогноз і профілактика хронічних лейкозів.

1. **Література:**

***Основна:***

1. Current Medical Diagnosis &Treatmant 60th Anniversary / M.Hill, M. A.Paradakis, S. J.McPhee, M. W.Rabow., 2021.

2. Davidson’s Principles and Practice of Medicine 23th Edition / S.H Ralston, I. D Penman, M. WJ Strachan, R. P Hobson., 2018

3. 20th Edition Harrison’s Principles of Internal Medicine / J. Fauci, K. Hauser, L. Loscalzo., McGraw-Hill Education 2018.

4. Chronic Myeloid Leukemia (CML).McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna [Electronic resource] / Hillis C, Crowther M, Hellmann A, Prejzner W – Resource access mode: https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.5.

5. Chronic Lymphocytic Leukemia. McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna. [Electronic resource] / Lepic K., Crowther M., Robak T. – Resource access mode: https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.12.

6. Function, Survival, and Care Utilization Among Older Adults With Hematologic Malignancies [Electronic resource] / DuMontier C, Liu MA, Murillo A та ін.]. – 2019. – Resource access mode: J Am Geriatr Soc . 2019 May;67(5):889-897. doi: 10.1111/jgs.15835. Epub 2019 Apr 4.

***Додаткова:***

1.New Approaches and Treatment Combinations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia [Electronic resource] / Peter E Westerweel, Peter A W Te Boekhorst, Mark-David Levin, Jan J Cornelissen. – 2019. – Resource access mode: Front Oncol . 2019 Aug 6;9:665. doi: 10.338 9/fonc.2019.00665. eCollection 2019. PMID: 31448223.

2.Jan A Burger. Evolution of CLL treatment - from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy [Electronic resource] / Jan A Burger, Susan O'Brien. – 2018. – Resource access mode: Nat Rev Clin Oncol . 2018 Aug;15(8):510-527. doi: 10.1038/s41571-018-0037-8.PMID: 29777163..

3.Gottfried von Keudell. The Role of PI3K Inhibition in Lymphoid Malignancies [Electronic resource] / Gottfried von Keudell, Alison J Moskowitz – Resource access mode: Curr Hematol Malig Rep . 2019 Oct;14(5):405-413. doi: 10.1007/s11899-019-00540-w. PMID: 31359259.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ з теми:

ЛІМФОМА. МІЄЛОМА.

1. **Мета уроку:**

Навчити студентів вмінню збирати скарги та анамнез, проводити фізикальне обстеження хворих на лімфому та мієлому.

Ознайомити студентів з методами обстеження, що застосовуються для діагностики лімфом та мієлом, показаннями до їх застосування, методикою проведення, діагностичною цінністю кожного з них.

Навчити студентів самостійно інтерпретувати результати обстежень, формулювати діагноз та вміти проводити та аналізувати диференціальну діагностику.

Навчити студентів складати алгоритм лікування конкретного хворого на лімфому та мієлому з урахуванням клінічних особливостей перебігу та наявності супутньої патології.

1. **Компетенції (формування компетенцій):**

1. Вміти виявляти та аналізувати скарги хворих на лімфому та мієлому.

2. Навчити студентів розпізнавати основні симптоми та синдроми у хворих на лімфому та мієлому.

3. Удосконалити методику обстеження хворих на лімфому та мієлому.

4. Вміти визначити лімфому та мієлому конкретного хворого та сформулювати діагноз.

5. Вміти призначити оптимальний алгоритм діагностики хворих на лімфому та мієлому.

6. Навчити студентів самостійно інтерпретувати дані інструментальних та лабораторних методів дослідження, що використовуються в діагностиці лімфом та мієлом.

8. Призначити лікування лімфоми та мієломи.

1. **План і структура уроку.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Назва сцени | Опис стадії | Рівні асиміляції | час |
| Підготовчий етап | | | |
| Організаційні заходи  Відповіді на запитання студентів, які виникли під час підготовки до занять.  Перевірка трудових книжок  Постановка цілей навчання та мотивація  Контроль початкового рівня знань:  1. Визначення лімфоми та мієломи  2. Етіологія і патогенез  3. Клініка  4. Діагностика  5. Диференційна діагностика  6. Ускладнення  7. Лікування  8. Прогноз | Методи контролю теоретичних знань:  - індивідуальне теоретичне опитування;  - тестовий контроль;  - розв'язування типових задач | Питання  Типові завдання  Тести  Письмові теоретичні завдання  Таблиці  Картинки  Структурно-логічні схеми  Аудіо та відеоматеріали. | 45-60 хв. |
| Основна сцена | | | |
| Формування практичних навичок  1. Об'єктивне обстеження хворого  2. Збір анамнезу  3. Інтерпретація лабораторних даних  Формування професійних навичок  1. Спостерігайте за пацієнтом  2. Скласти план обстеження хворого  3. Скласти план лікування хворого на лімфому та мієлому. | Методика формування практичних навичок:  Практичний тренінг  Методика формування професійних навичок:  навчання вирішенню типових і нетипових ситуаційних задач (реальних клінічних, змодельованих, текстових) | Алгоритм формування практичних навичок.  Професійні алгоритми формування професійних навичок:  пацієнтів, історії хвороби, ситуаційні задачі | 100-150 хв. |
| Завершальний етап | | | |
| Контроль і корекція рівня практичних умінь і професійних навичок  Теоретичне, практичне та організаційне підведення підсумків уроку з оцінюванням навчальної діяльності студентів за результатами їх роботи на 3 етапі уроку.  Домашнє завдання: інформування студентів про наступну тему, стислі завдання для самостійної роботи, в тому числі творчої та індивідуальної | Методи контролю практичних навичок:  індивідуальний контроль практичних навичок та їх результатів  Методи контролю професійної майстерності:аналіз та оцінка результатів клінічної роботи студентів  Орієнтовна карта для необмеженої роботи з літературою. Рекомендована література (основна, додаткова, джерела інформації) | Результати роботи з пацієнтом, з історією хвороби. Захист доповіді. Рішення завдання класу А (10ТТ)  Нетипові ситуаційні задачі. | 45-60 хв. |

1. **Зміст теми уроку:**

**Лімфома**

Лімфома Ходжкіна (HL) є формою лімфоми, яка походить від глибоко дефектних В-клітин лімфоцитів, з патологічною біологією, гістологією та клінічними ознаками, що відрізняються від неходжкінських лімфом.

Етіологія HL невідома. Незважаючи на відносно низьку загальну захворюваність, HL є значним тягарем для молодого та дорослого населення, де на нього припадає 15% діагностованих злоякісних новоутворень.Він має бімодальний віковий розподіл, вражаючи молодих людей у віці 20 років і дорослих старше 60 років.

**Клінічна картина**

1. Лімфаденопатія: лімфатичні вузли безболісні, зазвичай нечутливі та нерухливі або фіксовані. Найбільш часто уражаються вузли: шийні та середостінні (60%-80% пацієнтів); а також пахвові вузли (20%-40% пацієнтів). Рідше уражаються піддіафрагмальні та заочеревинні вузли.

2. Загальні симптоми: неспецифічні симптоми, що супроводжуються симптомами «В», викликаними вивільненням цитокінів, включають лихоманку, пітливість та ненавмисну ​​втрату ваги на 10% протягом шести місяців у ~30% пацієнтів. Лихоманка іноді зберігається від кількох днів до тижнів, після чого наступають періоди афебрильності з наступним повторенням лихоманки (лихоманка Пель-Ебштейна). Іноді у пацієнтів після вживання алкоголю з'являється свербіж або біль у лімфовузлах.

3. Симптоми, пов’язані з лімфаденопатією: кашель і задишка внаслідок здавлення дихальних шляхів лімфатичним вузлом середостіння, захриплість внаслідок здавлення поворотного гортанного нерва, синдром верхньої порожнистої вени, плевральний випіт внаслідок інфільтрації пухлини в плевральний простір. Ураження заочеревинних лімфатичних вузлів викликає дискомфорт у животі, затримку сечі, метеоризм, запор, шлунково-кишкову непрохідність на пізніх стадіях захворювання. Клітини HL також вивільняють цитокіни, які переміщуються через кров до нирок, де вони пошкоджують подоцити, викликаючи хворобу з мінімальними змінами, нефротичний синдром.

4. Екстранодальні ураження: екстралімфатичні ураження кісток, нирок, матки, яєчників, сечового міхура, шкіри, центральної нервової системи та яєчок. На відміну від НХЛ, ураження кільця Вальдейера (лімфоїдного кільця глотки), шлунково-кишкового тракту, печінки та кісткового мозку є рідкісним.

**Діагностичні тести**

1. Діагностична біопсія:

Гістологічне та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження ураженого лімфатичного вузла (рекомендовано обстеження повного видаленого вузла, аспірація голкою не вважається доцільною) або інших уражених тканин.

HL визначається характерною гістопатологічною картиною, що складається з меншої кількості клітин Ріда-Штернберга, що визначають хворобу, які мають двонуклеарне ядро ​​та навколишній прозорий простір, подібний до «окулярів сови», асоційовані з великою мононуклеарною версією клітин Ріда-Штернберга - клітинами Ходжкіна. Ці аномальні неопластичні клітини зазвичай оточені непухлинними запальними клітинами, переважно Т-клітинами, а іноді еозинофілами. Вони також можуть активувати фібробласти, які виділяють колаген.

Класична HL майже завжди має клітини Ріда-Штернберга, які є позитивними при тестуванні на експресію CD (кластерної диференціації) поверхневих маркерів CD15 і CD30 і негативними для CD20 і CD45. Навпаки, некласичний HL містить так звані попкорн-клітини, а не клітини Ріда-Штернберга. А клітини попкорну є протилежністю клітин Ріда-Штернберга – вони CD15, CD30 негативні та CD20, CD45 позитивні.

1. Дослідження зображень:

Комп’ютерна томографія (КТ) з контрастуванням (шиї, грудної клітки, черевної порожнини та малого таза), рентгенографія грудної клітки та позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)-КТ із внутрішньовенним болюсним введенням міченої радіоактивним ізотопом глюкози, яка називається фтордезоксиглюкозою, або ФДГ, що яскраво висвітлює метаболічно активні клітини, як клітини лімфоми в тканинах.

1. Біопсія кісткового мозку:

На додаток до візуалізаційних досліджень можна зробити аспірацію та біопсію кісткового мозку, особливо якщо лімфатичний вузол важкодоступний, наприклад, заочеревинний лімфатичний вузол. Імунофенотипування неопластичних клітин підтверджує діагноз і допомагає відрізнити HL від вузликової лімфоцитарної ХЛ і субтипів неходжкінської лімфоми (НХЛ).

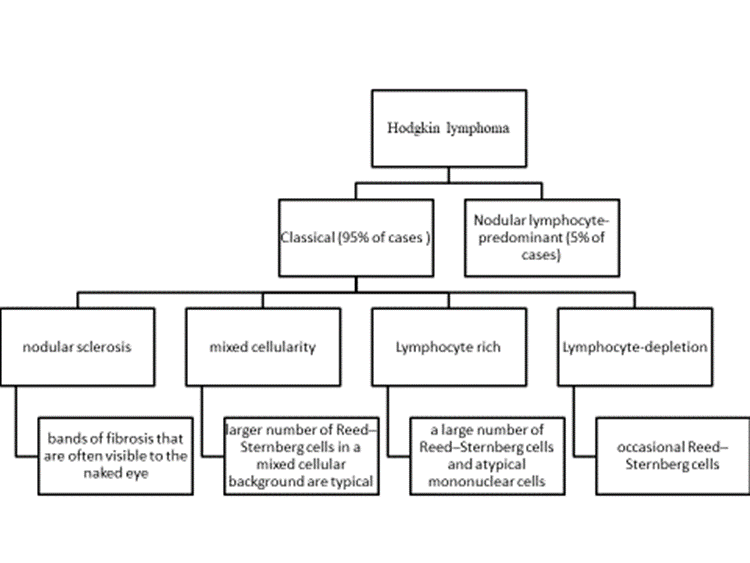
1. Загальний аналіз крові (ЗАК):

Неспецифічні відхилення можуть включати підвищення кількості нейтрофілів і/або еозинофілів, лімфоцитопенію, тромбоцитопенію, нормоцитарну анемію (анемію хронічного захворювання або рідше аутоімунну гемолітичну анемію).

**Діагностичні критерії**

Діагноз ґрунтується на гістологічному та імуногістохімічному дослідженні ураженого лімфатичного вузла або інших уражених зразків тканини.

HL можна класифікувати на класичний Ходжкіна та некласичний HL, який також називають нодулярним переважанням лімфоцитів. Класична ХЛ включає чотири гістологічні підтипи. Від найбільш поширених до найменш поширених, це нодулярний склероз (70%-80% випадків), змішана клітинність, багата лімфоцитами та збіднена лімфоцитами. Вважається, що багато лімфоцитів має найкращий прогноз, а дефіцит лімфоцитів має найгірший прогноз. Нодулярна лімфоцитарна HL спостерігається у ~5% пацієнтів з HL; вражає периферичні лімфатичні вузли (як правило, тільки в одній лімфатичній області). Розвиток зазвичай дуже повільний, без клінічного прогресування протягом багатьох років. Пацієнти з рецидивом мають кращу відповідь на лікування.

**Гістологічна класифікація HL**(Всесвітня організація охорони здоров'я, 2016):

Наступним кроком після отримання результатів візуалізації є звернення до модифікованої системи стадій Енн-Арбор, яка складається з чотирьох етапів відповідно до кількості уражених ділянок лімфатичних вузлів і сторони діафрагми, на якій розташовані лімфатичні вузли.

**Класифікація AnnArborHL з модифікацією Lugano (2014).**

|  |  |
| --- | --- |
| Система визначення стадій Lugano (2014) для переважно вузлових лімфом | |
| Клінічна стадія | Визначення |
| **1** | Один вузол або група сусідніх вузлів, або поодинокі екстранодальні ураження без залучення вузлів |
| **IIa** | ≥2 вузлових груп на тій самій стороні діафрагми або CSI/II за протяжністю вузла з обмеженим суміжним екстранодальним залученням |
| **III** | Вузли з обох боків діафрагми або вузли над діафрагмою з ураженням селезінки |
| **IV** | Додаткове несуміжне екстралімфатичне залучення |
| Мигдалики, кільце Вальдейера та селезінка вважаються вузловою тканиною.  Додатково при лімфомі Ходжкіна: A, відсутність загальних симптомів; B, загальні симптоми: незрозуміла лихоманка (>38°C), сильна нічна пітливість або втрата ваги >10% маси тіла за попередні 6 місяців. | |
| aОб’ємний CSII: CSII, як зазначено вище, та об’ємне захворювання (одиничне вузлове утворення ≥10 см або >1/3 трансторакального діаметра на будь-якому рівні грудних хребців, як визначено за допомогою комп’ютерної томографії). | |

Отже, стадія 1 – це один лімфатичний вузол, стадія II – це кілька ділянок лімфатичних вузлів, усі з одного боку діафрагми, стадія III – це кілька ділянок лімфатичних вузлів по обидва боки діафрагми, а стадія IV – це метастатичне захворювання за межі лімфатичних вузлів, або із залученням кісткового мозку.

***Після поетапного процесу їх поділяють на A, B, X, E або S.***

«A» означає відсутність додаткових симптомів, «B» — наявність B-симптомів, а X — об’ємне захворювання, що означає наявність лімфатичного вузла, діаметр якого перевищує 10 сантиметрів. E означає єдину суміжну екстранодальну ділянку, що означає залучення структури, анатомічно близької до залученого лімфатичного вузла, наприклад залучення легенів у пацієнта з лімфаденопатією середостіння. І S означає ураження селезінки.

HL зазвичай проявляється на стадії I або II, тоді як без HL - на стадіях III або IV.

Несприятливі прогностичні фактори на клінічних стадіях І та ІІ: велике утворення середостіння (>1/3 максимального горизонтального діаметра грудної клітки), ШОЕ >50 мм/год (>30 мм/год за наявності симптомів В), вік ≥50 років, ≥3 вузлових ділянок, екстравузлове захворювання.

Несприятливі прогностичні фактори на клінічних стадіях III і IV: Рівень сироваткового альбуміну <4 г/дл, гемоглобін <10,5 г/дл, чоловіча стать, вік ≥45 років, клінічна стадія IV, кількість лейкоцитів ≥15×109/л, лімфоцитопенія <0,6×109/л або <8%.

**ЛІКУВАННЯ**

Лікування ХЛ залежить від стадії та типу.

**Лікування класичної HL**

1. Лікуванняпершоїлінії: хіміотерапія (ABVD [доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин] дляI,IIстадіїабоBEACOPP [блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізон]) дляIII, IVстадії, зазвичайупоєднаннязпроменевоютерапієюзалишковихураженьабопервинноураженоїобласті. Крім того, оскільки клітини попкорну в некласичній лімфомі є CD20-позитивними, можна використовувати ритуксимаб. Пацієнтів із рефрактерною або рецидивною класичною ХЛ можна лікувати моноклональними антитілами проти CD30, такими як брентуксимаб ведотин.

2. Прогресування або рецидив: у більшості випадків використовуються схеми хіміотерапії порятунку, після чого проводять високодозову хіміотерапію та аутологічну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) з або без променевої терапії. У пацієнтів, які не підходять для ТГСК, або у пацієнтів із пізніми рецидивами (через 12 місяців) слід розглянути комбіноване лікування (хіміотерапія з променевою терапією).

**Лікування NLPHL:**

Хірургія+хіміотерапія ABVD, CHOP [циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон], CVP [циклофосфамід, вінкристин, преднізон]) ± ритуксимаб ± радіотерапія.

ПРОГНОЗ

HL є високовиліковним захворюванням згідно з сучасними стратегіями лікування з виживанням до 5 років 90% осіб. У пацієнтів із рецидивом або рефрактерних пацієнтів, яким проводять аутологічну ТГСК, вилікування можливе в ~50% випадків. У нелікованих пацієнтів 5-річна виживаність становить ~5%. ХЛ загалом має хороший прогноз, але є побічні ефекти хіміотерапії та променевої терапії. Крім того, радіаційне опромінення може призвести до раку молочної залози, легенів або щитовидної залози, а також може спричинити мутацію клітин Hl і розвиток не-HL клітин.

**Неходжкінська лімфома (НХЛ)**

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) — це група новоутворень, що характеризується клональною проліферацією лімфоїдних клітин на різних стадіях диференціації В-клітин або рідше Т-клітин або природних кілерів (NK).

НХЛ зустрічається набагато частіше, ніж ХЛ, захворюваність зростає з вищою швидкістю, ніж майже всі інші злоякісні пухлини. Порівняно з HL, NHL зазвичай викликає лімфаденопатію, яка є дисемінованою, оскільки вона поширюється гематогенним шляхом, а не через безперервний лімфатичний дренаж. Конкретні типи НХЛ різняться в різних країнах.

Причинно-наслідковий зв'язок з розвитком НХЛ мають фактори навколишнього середовища (вплив бензолу, іонізуюче випромінювання), вірусні інфекції (Т-лімфотропний вірус людини I типу, вірус Епштейна-Барр [EBV], ВІЛ, вірус герпесу людини 8, вірус гепатиту С), бактеріальні інфекції (Helicobacterpylori), аутоімунні захворювання, імунодефіцити (включаючи імуносупресивну терапію після трансплантації) і попередню хіміотерапію (особливо в поєднанні з променевою терапією).

**Гістологічна класифікація Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) включає понад 30 підтипів НХЛ:**

1. В-лімфобластний і Т-лімфобластний лейкоз/лімфома (B/T-ALL/LBL)
2. Зрілі В-клітинні новоутворення (80%-90%):
3. Хронічний лімфолейкоз/мала лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ/СЛЛ),
4. волосатоклітинний лейкоз (HCL),
5. лімфома маргінальної зони (МЗЛ),
6. фолікулярна лімфома (FL),
7. лімфоплазмоцитарна лімфома/макроглобулінемія Вальденстрема (LPL/WM),
8. мантійно-клітинна лімфома (МКЛ),
9. дифузна В-великоклітинна лімфома (DLBCL) та її варіанти,
10. Лімфома Беркітта (BL) та інші типи.
11. Зрілі Т-клітинні та NK-клітинні новоутворення:
12. Периферична Т-клітинна лімфома без інших уточнень (PTCL-NOS),
13. великий гранулярний лімфоцитарний лейкоз (LGLL),
14. грибоподібний мікоз (MF) та інші види.

Найпоширенішим підтипом є дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома, яка є агресивним типом лімфоми, яка швидко збільшується.

Первинна лімфома ЦНС, яка є різновидом дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми головного або спинного мозку, може виникнути у ВІЛ-пацієнтів і є захворюванням, що визначає СНІД. На МРТ вона зазвичай проявляється у вигляді кільцевої пухлини, характеризується запамороченням, втратою пам'яті та вогнищевим неврологічним дефіцитом.

Наступною за поширеністю НХЛ є фолікулярна В-клітинна лімфома, і це відносно млявий тип лімфоми, який проявляється повільно зростаючою лімфаденопатією, яка з’являється і зникає з роками.

Фолікулярна лімфома пов’язана з хромосомною транслокацією 14:18, яка змінює антиапоптотичний білок Bcl-2.

Лімфома Беркітта — це агресивна лімфома, яка класично асоціюється з хромосомною транслокацією 8:14, що призводить до надмірної активності онкогену c-myc. Вона має три різні підтипи; ендемічний або африканський підтип, який часто асоціюється з EBV і проявляється утворенням щелепи у дитини, потім спорадичний або американський підтип, який не пов’язаний з EBV і зазвичай проявляється у вигляді ілеоцекального утворення в черевній порожнині, і, також, є підтип, пов’язаний з ВІЛ, який проявляється дисемінованим захворюванням.

Мантійно-клітинна лімфома класично пов’язана з хромосомною транслокацією 11:14, яка викликає надмірну експресію цикліну D1.

Лімфома маргінальної зони пов’язана з хромосомною транслокацією 11:18, може проявлятися утворенням слинних або слізних залоз, якщо це пов’язано з Шегренсом, і з лімфомою лімфатичної тканини, пов’язаною зі слизовою оболонкою шлунка, або МАЛТ-омою, якщо вона спричинена Helicobacterpylori.

Оскільки все ще залишається суперечливим питання про те, чи є лімфома природних клітин-кілерів самостійною хворобою, їх класифікують разом із Т-клітинними лімфомами.

Природний кілер або Т-клітинна лімфома дорослих може проявлятися літичними ураженнями кісток і гіперкальціємією, яка трохи схожа на множинну мієлому, але відрізняється наявністю уражень шкіри.

Грибкоподібний мікоз, який є чистим шкірним ураженням Т-клітинною лімфомою, що проявляється у вигляді шкірних плям і бляшок. Біопсія ураження шкіри виявить CD4-позитивні природні кілери або Т-клітини, які характеризуються мозковими ядрами, що виглядають так, ніби вони мають схожість справжнього мозку. Коли ці клітини переміщуються зі шкіри та потрапляютьу кров, і потім спостерігаються в мазку периферичної крові, то називається Т-клітинним лейкозом, так званим синдромом Сезарі.

**Клінічна картина**

1. Лімфаденопатія: лімфатичні вузли, як правило, болючі, >1 см у діаметрі та схильні до утворення конгломератів. Масивна лімфаденопатія може викликати синдром верхньої порожнистої вени, а також плевральний випіт, асцит і набряки нижніх кінцівок.
2. Прояви екстранодальних пухлин як біль в животі, викликаного збільшенням селезінки або печінки; жовтяниця, викликана інфільтрацією печінки; шлунково-кишкові кровотечі, порушення всмоктування або інфільтрати в різних органах (наприклад, шкіра, центральна нервова система).
3. Загальні симптоми та стадії такі ж, як і для HL
4. Прогноз і клінічне лікування при НХЛ базуються на такій класифікації:
   1. Індолентні/повільні НХЛ (приблизно в половині випадків): вони розвиваються переважно у людей похилого віку та проявляються генералізованою лімфаденопатією, ураженням кісткового мозку та периферичної крові, а також (часто) ураженням селезінки та печінки. Загальні симптоми рідкісні, зазвичай характеризуються повільним прогресуванням ознак і симптомів, при цьому виживаність для більшості типів вимірюється роками. Найбільш поширеною індолентною НХЛ є ФЛ (10%-20% НХЛ).
   2. Агресивні НХЛ (приблизно половина випадків): DLBCL (найчастіший, 30%-35% НХЛ) і МКЛ, як і більшість Т-клітинних лімфом. Тривалість життя- місяці без лікування.
   3. Високоагресивні НХЛ: ALL/LBL і BL. Тривалість життя тижнями без лікування

**Діагностика**

Діагностичні тести:

1. Гістологічне та імуногістохімічне дослідження ураженого лімфатичного вузла або зразка органу (екцизійна біопсія).

2. Для виявлення вузлових і екстранодальних уражень (необхідних для встановлення стадії): комп’ютерна томографія (КТ) грудної клітки, черевної порожнини та таза з контрастним підсиленням (при НХЛ, схильної до фтордезоксиглюкози [FDG]), позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)-КТ, Аспірація та біопсія кісткового мозку та ін.

3. Лабораторні дослідження:

Загальний аналіз крові (ЗАК), інші: функції нирок і печінки та рівень лактатдегідрогенази, бета2-мікроглобулін; електрофорез сироваткових білків і концентрація імуноглобулінів, прямі антиглобулінові (Кумбса) проби; ВІЛ, вірус гепатиту B або C, EBV.

Цитогенетичні та молекулярні дослідження проводяться для тих лімфом, які мають ідентифіковані аномалії.

**Діагностичні критерії**

Діагноз ставиться на підставі гістологічного та імуногістохімічного дослідження всього лімфатичного вузла або зразка ураженого органу.

**Лікування**

Стратегії лікування залежать від гістологічного типу та стадії НХЛ

Лікування індолентної НХЛ

Наявне на даний момент лікування не може досягти радикального вилікування цієї групи пацієнтів, за винятком локалізованих лімфом (клінічна стадія I або II), які іноді можуть спонтанно регресувати або можуть бути успішно вилікувані шляхом усунення етіологічного фактора за допомогою антимікробних засобів (наприклад, Hpylori в пацієнти з лімфомою лімфоїдної тканини, пов’язаною зі слизовою оболонкою шлунка) та/або хірургічна резекція первинного ураження (наприклад, селезінки у пацієнтів із МЗЛ селезінки) у поєднанні з ад’ювантною променевою терапією та/або хіміотерапією. Локалізовану ФЛ іноді можна вилікувати лише радіацією. Трансплантація крові та кісткового мозку може бути використана з лікувальною метою для підгрупи пацієнтів.

Лікування агресивних лімфом

1. Лікування першої лінії: мультиагентна хіміотерапія в поєднанні з ритуксимабом (при В-клітинній НХЛ) і залученою променевою терапією (за необхідності).

2. У пацієнтів із рефрактерністю або рецидивом використовуйте альтернативні схеми хіміотерапії з променевою терапією або без неї з подальшою трансплантацією аутологічної гемопоетичної стовбурової клітини (ТГСК) у пацієнтів, які підходять для трансплантації. Т-клітини химерного антигенного рецептора (CAR) мають перспективу.

Лікування високоагресивних лімфом - підтримуюче паліативне лікування

**Прогноз**

Індолентні/повільні лімфоми: ремісії спостерігаються часто (>75%), але короткочасні (хоча й до кількох років), а лікування відбувається дуже рідко. Загалом показники виліковності вищі при агресивних формах В-клітинних лімфом і нижчі у людей похилого віку та у пацієнтів із супутніми захворюваннями, які обмежують використання схем інтенсивної хіміотерапії. НХЛ зазвичай лікують за допомогою хіміотерапії R-CHOP, променева терапія може бути додана для локалізованого захворювання.

**Резюме:**

Лімфома - це пухлина з лімфоцитів, яка проявляється як неболюча лімфаденопатія.

Спочатку виконується ексцизійна біопсія, щоб визначити, чи це лімфома Ходжкіна чи неходжкінська, на основі наявності або відсутності клітин Ріда-Штернберга.

По-друге, стадия визначається за допомогою модифікованої системи Анн-Арбор. Пацієнти з HL зазвичай перебувають на стадіях 1 і II з лімфаденопатією, що постійно поширюється, у той час як пацієнти з неходжкінським типом захворювання мають стадії III і IV з поширеною лімфаденопатією.

Нарешті, HL зазвичай починають лікування за схемою хіміотерапії ABVD, тоді як неходжкінську лікують за схемою R-CHOP. Променева терапія може використовуватися в комплексі.

**Множинна мієлома**

Множинна мієлома (ММ) або плазмоклітинна мієлома (ПКМ) — це гематологічне злоякісне захворювання, яке характеризується проліферацією та накопиченням моноклональних плазматичних клітин, які продукують моноклональний імуноглобулін або його фрагменти (М-білок). ММ – це рак плазматичних клітин, які зазвичай відповідають за вироблення антитіл, і колекції аномальних плазматичних клітин накопичуються в кістковому мозку, де вони перешкоджають виробленню нормальних клітин крові. Етіологія невідома. На нього припадає 1-1,8% усіх ракових захворювань і є другим за поширеністю гематологічним злоякісним новоутворенням з приблизною захворюваністю в Європі 4,5-6,0/100 000/рік. Незважаючи на покращення лікування за останні 20 років, лише 10%-15% пацієнтів досягають або перевищують очікувану виживаність порівняно з відповідною загальною популяцією.

ММ - це найпоширеніша первинна пухлина кісток у людей старше 40-50 років,більшість випадків діагностується приблизно у чоловіків в віці 70 років, приблизно вдвічі частіше зустрічається серед чорношкірого населення, ніж біле та азіатське населення; людей з сімейною історією захворювання, яке називається моноклональна гаммопатія невідомого значення (MGUS).

У ММ найпоширенішим М-білком, що утворюється, є IgG, потім IgA, і ці імуноглобуліни мають як важкий, так і легкий ланцюг. Відповідає за синдром гіперв’язкості, який перешкоджає агрегації фібрину та функції тромбоцитів. Рідше клітини мієломи можуть утворювати лише легкий ланцюг каппа або лямбда імуноглобуліну, і в такій ситуації отриманий білок називається білком Бенс-Джонса, який може випадати в осад і відкладатися, спричиняючи пошкодження органу (нирок) під час секреції в сечі. Плазмоклітинне новоутворення кісткового мозку зазвичай характеризується моноклональним білком сироватки та/або легкими ланцюгами в сечі.

***Клінічна картина:***

Патологоанатомічні та клінічні ознаки обумовлені:

1. Інфільтрацією тканин

2. Виробленням великої кількості парапротеїну

3. Порушенням імунітету

На ранніх стадіях ММ може не викликати жодних симптомів. Спостереження включає:

1) Постійний біль у кістках (найпоширеніший симптом, присутній на певному етапі у більшості пацієнтів) у поперековому відділі хребта, тазі, ребрах або рідше в черепі та довгих кістках. Це спричинено остеолітичними ураженнями та патологічними переломами (наприклад, компресійними переломами хребців), спричиненими рухами (на відміну від болю при метастатичній карциномі, який часто посилюється вночі), легко ламаються (переломи) – якщо це вплине на хребет, це може викликають такі симптоми, як поколювання, оніміння та слабкість у ногах і стопах, а також проблеми з сечовим міхуром та кишечником, що вимагає екстреного обстеження

2) Особливості гіперкальціємії та її ускладнень: симптоми, включаючи сильну спрагу, біль у шлунку, часту потребу в сечовипусканні, запор, сплутаність свідомості

3) Особливості ниркової недостатності (контроль рівня креатиніну)

4) Симптоми анемії (втома, слабкість і задишка)

5) Неврологічні ознаки та симптоми: парез або параліч кінцівок (через компресію спинного мозку або нерва, спричинену переломом тіла хребця або екстрамедулярною плазмоцитомою [плазмоцитома]) і рідко ознаки периферичної нейропатії.

6) Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів і сечовивідних шляхів, сприйнятливість до інфекції

7) Особливості синдрому гіперв'язкості: сонливість, головний біль, порушення слуху, зміна психічного стану, розмитість зору, запаморочення. Порушення згортання крові: синці та незвичайні носові кровотечі, кровоточивість ясен і рясні місячні

8) Рідко екстрамедулярна плазмоцитома і збільшення печінки, периферичних лімфатичних вузлів і селезінки.

У ~10%-15% пацієнтів захворювання є млявим і не потребує лікування (так званий тліючий ММ). Однак у більшості пацієнтів хвороба прогресує або рецидивує, незважаючи на лікування.

Клінічні прояви ММ можна підсумувати за допомогою мнемоніки CRAB:

«C» означає гіперкальціємію, яка виникає через фактор активації остеокластів із злоякісних плазматичних клітин, який розсмоктує кістку та вивільняє вільний кальцій у кров (біль у животі, психічні зміни, запор).

«R» позначає захворювання нирок, яке може бути спричинене кількома механізмами. Легкі ланцюги можуть відкладатися в ниркових канальцях і закупорювати їх - нефропатія. Захворювання нирок також може бути наслідком ниркового тубулярного ацидозу другого типу або навіть гіперкальціємії, яка може спричинити утворення кальцієво-фосфатних каменів у нирках. ММ також може призвести до первинного амілоїдозу, коли легкі ланцюги імуноглобуліну залишають кровообіг і аномально агрегуються у різних тканинах, що призводить до клінічних проявів (рестриктивна кардіоміопатія, макроглосія та нефротичний синдром).

«А» означає анемію, що супроводжується втомою та задишкою. Анемія виникає через те, що злоякісні клітини проникають у кістковий мозок і порушують нормальне виробництво еритроцитів.

І, нарешті, «B» означає біль у кістках, який спричинений підвищеною активністю остеокластів, що спричиняє патологічні переломи та літичні ураження кісток.

Інші прояви включають компресію спинного мозку, якщо пухлина проникає з хребців, і часті інфекції, оскільки пухлина виробляє багато невідповідних імуноглобулінів.

**Класифікація:**

Класифікація ICD-11 (ВООЗ, 2021)

2A83.1 Плазмоклітинна мієлома

2A83.Y Інші уточнені множинна мієлома та плазматичні новоутворення

**Діагностичні тести**

1. При загальному аналізі крові (ЗАК) у більшості хворих виявляється нормоцитарна нормохромна анемія, у 50% хворих еритроцити мають розташування у вигляді стопки. Рідше зустрічається лейкопенія або тромбоцитопенія.

2. Дослідження кісткового мозку: більше 10% клональних плазматичних клітин.

3. Інші лабораторні дослідження: Гіпергаммаглобулінемія; зниження рівня нормальних імуноглобулінів; моноклональний білок, визначений при електрофорезі та імунофіксації крові та сечі; наявність аномальних легких ланцюгів у крові та/або сечі (моноклональні легкі ланцюги сечі називаються протеїнурією Бенс-Джонса); гіперкальціємія; підвищення рівня сечової кислоти, креатиніну, бета2-мікроглобуліну, С-реактивного білка та лактатдегідрогенази в сироватці крові; рідко кріоглобулінемія. Гіперпротеїнемія та ШОЕ (вона може бути значно підвищеною) є неспецифічними тестами.

4. Дослідження візуалізації скелета (рентгенографія, комп’ютерна томографія [КТ] та/або магнітно-резонансна томографія [МРТ] або позитронно-емісійна томографія [ПЕТ]-КТ) виявляють вогнищеві остеолітичні ураження, найчастіше в плоских і довгих кістках, а також остеопороз і патологічні переломи. Рентгенограми повинні включати череп, плечову та стегнову кістки, таз, хребет і всі болючі місця.

**Діагностичні критерії**

Класична тріада ММ:

Плазмоцитоз кісткового мозку (>10%) або підтверджена біопсією кісткова або екстрамедулярна плазмоцитома

Літичні ураження кісток «дирчаті»

М-компонент сироватки та/або сечі, рівень бета-2 мікроглобуліну в сечі – найкращий тест для прогнозу ММ

Електрофорез білків сироватки та сечі, або SPEP (es-pep) та UPEP (you-pep), відповідно, є важливим для того, щоб побачити, який білок M переважно виробляється, і розглядається як M-спайк. SPEP виявляє більшість пацієнтів з ММ, які переважно виробляють IgG, потім IgA, тоді як UPEP використовується для виявлення меншості пацієнтів, які виробляють лише білок Бенс-Джонса. UPEP необхідний, оскільки ці легкі ланцюги швидко фільтруються з крові, тому їх можна не побачити на SPEP

**Диференційна діагностика**

Критерії «CRAB» (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія, біль у кістках) відокремлюють симптоматичну ММ від безсимптомної (тліючої) мієломи та інших типів моноклональної гамапатії (захворювання, що характеризуються проліферацією одного клону плазматичних клітин, що виробляють білок М) або інших дискразії плазматичних клітин, такі як амілоїдоз, лейкемія, метастази раку в кістки (наприклад, рак нирки, рак молочної залози, недрібноклітинний рак легенів, рак простати).

**Лікування**

Лікування ММ зазвичай включає: протимієломні препарати для знищення клітин мієломи або контролю раку при рецидиві, а також ліки та процедури для запобігання та лікування проблем, спричинених розладом, таких як біль у кістках, переломи та анемія.

1. Пацієнти з безсимптомною (тліючою) мієломою потребують спостереження.
2. Пацієнти віком <70 років і пацієнти ≥70 років без супутніх захворювань є кандидатами на високодозову хіміотерапію (мієлоаблативна доза мелфалану) з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (PBSCT) після досягнення відповіді на індукційну хіміотерапію (зазвичай 4 цикли мультиагентної терапії). така терапія, як VTd [бортезоміб, талідомід, дексаметазон], CyBorD [циклофосфамід, бортезоміб, дексаметазон] або VRd [бортезоміб, леналідомід, дексаметазон]). Використовується підтримуюча терапія (наприклад, леналідомід).
3. Пацієнти з резистентністю до лікування або рецидивом: імуномодулятори (талідомід, леналідомід, помалідомід), інгібітори протеасом (бортезоміб, карфілзоміб), бендамустин, моноклональні антитіла (даратумумаб). Вибраним пацієнтам може бути виконана друга аутологічна трансплантація або алогенна трансплантація.
4. Солітарна плазмоцитома: хірургічне втручання або опромінення та ретельний моніторинг прогресування до системної мієломи.
5. Підтримуюче лікування: ниркова недостатність (відповідна гідратація), гіперурикемія, профілактика остеолізу на основі бісфосфонатів (памідронова або золедронова кислота), еритропоез, плазмаферез, профілактика інфекцій

**Прогноз**

Прогноз при ММ змінюється залежно від стадії та стратифікації ризику. Загальна 5-річна виживаність становить >45%.

1. **Питання для самостійної підготовки студента до практичних занять:**

1. Визначення L/M.

2. Л/М епідеміологія

3. Л/М етіологія.

4. Патогенез Л/М.

5. Класифікація L/M.

6. Л/М клінічні симптоми та ознаки.

7. Л/М діагностика.

8. Л/М диференційна діагностика

9. Стратегії лікування Л/М.

10. Л/М ускладнення та прогноз.

1. **Література:**

***Основна:***

1. Davidson's Principles and Practice of Medicine 23rd Edition. Editors: Stuart Ralston, Ian Penman, Mark Strachan Richard Hobson. Elsevier. - 2018. - 1440 p.

2. 20th Edition Harrison’s Principles of Internal Medicine 2018 by McGraw-Hill Education, edited by Jameson Fauci, Kasper Hauser, Longo Loscalzo.

3. A.Relecom, M Federico,JM. Connors, Resources-Stratified Guidelines for Classical Hodgkin Lymphoma Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar; 17(5): 1783.Published online 2020 Mar 9. doi: 10.3390/ijerph17051783

PMCID: PMC7084688 PMID: 32182952

4. Eichenauer D.A., Aleman B., André M., Federico M., Hutchings M., Illidge T., Engert A., Ladetto M., ESMO Guidelines Committee Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2018;29:iv19–iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy080

5. M.A. Dimopoulos, P.Moreau, E.Terpos,et al Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up /Hemasphere. 2021 Feb; 5(2): e528. Published online 2021 Feb 3. doi: 10.1097/HS9.0000000000000528

***Додаткова:***

1. Cheson B., Fisher R.I., Barrington S., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., Lister T.A. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J. Clin Oncol. 2014;32:3059–3067. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

2. Lepic K, Crowther M, Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Plasma Cell Myeloma (PCM). McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna. https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.15. Accessed July 20, 2022.

3.Lepic K, Crowther M, Warzocha K. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna. https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.13. Accessed July 20, 2022.

4 Lepic K, Crowther M, Meder J. Hodgkin Lymphoma (HL). McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna. https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.14. Accessed July 21, 2022

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ з теми:

ГЕМОФІЛІЯ І ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ

1. **Мета уроку:**

Навчити студентів вмінню збирати скарги та анамнез, проводити фізикальне обстеження хворих на гемофілію та тромбоцитопенічну пурпуру.

Ознайомити студентів з методами обстеження, що застосовуються для діагностики гемофілії та тромбоцитопенічної пурпури, показаннями до їх застосування, методикою проведення, діагностичною цінністю кожного з них.

Навчити студентів самостійно інтерпретувати результати обстежень, формулювати діагноз та вміти проводити та аналізувати диференціальну діагностику.

Навчити студентів складати алгоритм лікування конкретного хворого на гемофілію, тромбоцитопенічну пурпуру з урахуванням клінічних особливостей перебігу та наявності супутньої патології.

1. **Компетенції (формування компетенцій):**

1. Вміти виявляти та аналізувати скарги хворих на гемофілію та тромбоцитопенічну пурпуру.

2. Навчити студентів розпізнавати основні симптоми та синдроми у хворих на гемофілію та тромбоцитопенічну пурпуру.

3. Удосконалити методику обстеження хворих на гемофілію та тромбоцитопенічну пурпуру.

4. Вміти визначити тип гемофілії у конкретного хворого та сформулювати діагноз.

5. Вміти призначити оптимальний алгоритм діагностики хворих на гемофілію та тромбоцитопенічну пурпуру.

6. Навчити студентів самостійно інтерпретувати дані інструментальних та лабораторних методів дослідження, які використовуються в діагностиці гемофілії та тромбоцитопенічної пурпури.

7. Інтерпретувати дані коагулограми у хворих на гемофілію та тромбоцитопенічну пурпуру.

8. Призначити лікування в залежності від типу гемофілії та тромбоцитопенічної пурпури.

1. **План та організаційна структура уроку.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Назва сцени | Опис стадії | Рівні асиміляції | час |
| Підготовчий етап | | | |
| Організаційні заходи  Відповіді на запитання студентів, які виникли під час підготовки до занять.  Перевірка трудових книжок  Постановка цілей навчання та мотивація  Контроль початкового рівня знань:  1. Визначення гемофілії та тромбоцитопенії  2. Етіологія і патогенез  3. Клініка  4. Діагностика  5. Диференційна діагностика  6. Ускладнення  7. Лікування  8. Прогноз | Методи контролю теоретичних знань:  - індивідуальне теоретичне опитування;  - тестовий контроль;  - розв'язування типових задач | Питання  Типові завдання  Тести  Письмові теоретичні завдання  Таблиці  Картинки  Структурно-логічні схеми  Аудіо та відеоматеріали. | 45-60 хв. |
| Основна сцена | | | |
| Формування практичних навичок  1. Об'єктивне обстеження хворого  2. Збір анамнезу  3. Інтерпретація лабораторних даних  Формування професійних навичок  1. Спостерігайте за пацієнтом  2. Скласти план обстеження хворого  3. Скласти план лікування хворого на гемофілію та тромбоцитопенічну пурпуру. | Методика формування практичних навичок:  Практичний тренінг  Методика формування професійних навичок:  навчання вирішенню типових і нетипових ситуаційних задач (реальних клінічних, змодельованих, текстових) | Алгоритм формування практичних навичок.  Професійні алгоритми формування професійних навичок:  пацієнтів, історії хвороби, ситуаційні задачі | 100-150 хв. |
| Завершальний етап | | | |
| Контроль і корекція рівня практичних умінь і професійних навичок  Теоретичне, практичне та організаційне підведення підсумків уроку з оцінюванням навчальної діяльності студентів за результатами їх роботи на 3 етапі уроку.  Домашнє завдання: інформування студентів про наступну тему, стислі завдання для самостійної роботи, в тому числі творчої та індивідуальної | Методи контролю практичних навичок:  індивідуальний контроль практичних навичок та їх результатів  Методи контролю професійної майстерності:аналіз та оцінка результатів клінічної роботи студентів  Орієнтовна карта для необмеженої роботи з літературою. Рекомендована література (основна, додаткова, джерела інформації) | Результати роботи з пацієнтом, з історією хвороби. Захист доповіді. Рішення завдання класу А (10ТТ)  Нетипові ситуаційні задачі. | 45-60 хв. |

1. **Зміст теми уроку**

Гемофілія — спадкове захворювання, що характеризується порушенням синтезу факторів згортання крові VIII (гемофілія А), IX (гемофілія B) або XI (гемофілія C). Гемофілія успадковується за рецесивною ознакою, зчепленою зі статевою Х-хромосомою. У середньому 30-40% випадків є спорадичними, викликаними генною мутацією, без сімейного анамнезу. Захворювання призводить до інвалідності більшості пацієнтів, переважно в дитячому віці.

Поширеність гемофілії А у світі становить 1: 10 000, гемофілії В - 1: 30 000-50 000 чоловіків. Рівень поширеності гемофілії С різниться в різних країнах і етнічних групах. У значної кількості людей дефіцит фактора XI не виявляється, оскільки захворювання протікає безсимптомно або протікає з мінімальними крововиливами.

**Етіологія**

Гени, відповідальні за синтез факторів VIII і IX, розташовані в Х-хромосомі. Оскільки у чоловіків лише одна Х-хромосома, при порушеннях відповідного гена синтез буде відсутній, значно нижчий, а в деяких випадках білок буде функціонально недієздатним. Натомість у жінок з двома Х-хромосомами порушення в одній з них не призводить до таких наслідків через те, що ген, розташований у другій Х-хромосомі, частково компенсує синтез факторів згортання.

Для дітей-носіїв жінки може бути чотири варіанти успадкування: дочка, яка не є носієм, дочка-носій, здоровий хлопчик і хлопчик, хворий на гемофілію. Народження дівчаток з гемофілією за класичним типом успадкування цієї класичної ознаки вкрай рідкісне і можливо, якщо батько хворий на гемофілію, а мати є носієм патологічного гена.

**Патогенез**

При гемофілії відсутній або недостатній рівень одного з факторів згортання крові, тому кровотеча триває тривалий час.

**Клінічна картина**

Найбільш характерним симптомом є крововилив у великі суглоби – гемартроз. Внутрішньом'язові та заочеревинні гематоми, тривалі кровотечі після поранень, видалення зубів та операцій. Рідко бувають крововиливи в черевну порожнину, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія, внутрішньочерепні крововиливи.

Із загальної кількості крововиливів:

- гемартрози 70-80%,

- гематоми - 10-20%,

- внутрішньочерепний крововилив - менше 5%,

- гематурія - 14-20%,

- шлунково-кишкова кровотеча - близько 8%.

Гемартроз - це крововилив в суглобову капсулу. Найчастіше перший гемартроз виникає у віці 1-8 років як наслідок травми. Гострий гемартроз супроводжується болем, викликаним підвищенням внутрішньосуглобового тиску. Суглоб збільшений, шкіра гіперемована, гаряча, виявляється флюктуація.

Перебіг гемофільної артропатії включає три фази:

• гострий крововилив у порожнину суглоба;

• синовіт;

• розвиток деформуючого остеоартрозу та контрактур.

За клініко-рентгенологічними даними геморагічно-деструктивний остеоартроз поділяють на 5 стадій:

I стадія (рання) - характеризується збільшенням суглоба, розширенням суглобової щілини за рахунок крововиливу. Рентгенологічно можна виявити потовщення суглобової капсули, помірний остеопороз. Функція суглоба збережена;

II стадія - характеризується помірним звуженням суглобової щілини без порушення конгруентності суглобових поверхонь. Спостерігаються більш виражені ознаки остеопорозу. Субхондральний склероз, подальше ущільнення навколосуглобових тканин;

III стадія - характеризується крайовими ерозіями, деструкцією хряща з утворенням кіст. Остеопороз більш виражений. Суглобова щілина звужена з порушенням конгруентності суглобових поверхонь. Функція суглобів уражена помірно, рухи незначно обмежені, атрофія м'язів;

IV стадія - суглоби різко деформовані, суглобова щілина звужена. Внутрішньосуглобовий хрящ руйнується, виражена атрофія м'язів. Функція суглоба значно порушується;

V стадія – характеризується повною втратою функції суглоба. Суглобова щілина на рентгенограмі контурується погано, часто виповнена сполучною тканиною. Спостерігається виражений склероз субхондральних відділів кістки, значна ерозія і кістоз епіфіза з формуванням кісткового анкілозу.

При деформуючому остеоартрозі уражається вся кістково-м'язова система з викривленнями хребта і тазу, атрофією м'язів і остеопорозом, вальгусною деформацією колінного суглоба і формуванням постійної контрактури в гомілковостопному суглобі за типом «кінської лапки».

Вторинний ревматоїдний синдром характеризується деструктивними запальними процесами в дрібних суглобах з наступною їх деформацією. У більшості пацієнтів він проявляється у віці старше 14 років.

Гематоми - це крововиливи в м'які тканини, переважно у великі м'язи, такі як попереково-крижовий, чотириголовий м'яз стегна, триголовий м'яз. Великі гематоми можуть досягати значних розмірів, викликаючи анемію і здавлення навколишніх тканин. Гематоми при натисканні на нервові стовбури або м'язи викликають порушення чутливості, атрофію м'язів і контрактури. Крововиливи в м'які тканини шиї створюють загрозу стенозу верхніх дихальних шляхів і асфіксії. При адекватному лікуванні гематоми повністю розсмоктуються, або можуть трансформуватися в «гемофільні псевдопухлини».

Гематурія може виникати спонтанно або внаслідок травм попереку і супроводжуватися дизуричними проявами, нападами ниркової кольки, зумовленими утворенням тромбів у сечовивідних шляхах.

Крововиливи в брижу і сальник можуть імітувати гостре хірургічне захворювання органів черевної порожнини (гострий апендицит, кишкова непрохідність та ін.).

Крововиливи в головний і спинний мозок і їх оболонки при гемофілії виникають внаслідок травми або внаслідок гіпертонічного кризу. Поява вогнищевих симптомів вимагає термінового призначення антигемофільних препаратів і госпіталізації.

**Класифікація гемофілії (МКБ-11):**

- Код 3B10 Спадковий дефіцит фактора VIII (гемофілія А).

- Код 3B11 Спадковий дефіцит фактора IX (гемофілія B).

- Код 3B13 Гемофілія С

Тяжкість гемофілії залежить від тривалої кількості ураженого фактора згортання крові. Рівень фактора VIII або IX у крові зазвичай залишається незмінним протягом усього життя. Нормальні значення FVIII, IX, XI становлять 50-150%.

Важкий (рівень фактора < 1% від норми) становить прибл. 60% випадків пацієнтів з гемофілією. А. Спостерігаються спонтанні кровотечі в суглоби або м’язи, переважно за відсутності ідентифікованого гемостатичного виклику.

Помірні (рівні фактора 1-5% від норми) представляють прибл. 15% випадків хворих на гемофілію А. Спостерігаються випадкові спонтанні кровотечі при незначній травмі або хірургічному втручанні.

Легкий (рівень фактора 6%-40%) становить приблизно. 25% випадків хворих на гемофілію А. Відзначаються сильні кровотечі при серйозній травмі або хірургічному втручанні. Спонтанні кровотечі зустрічаються рідко.

**Діагностика**

Він грунтується на сімейному анамнезі, клінічних проявах і результатах лабораторних досліджень. Рівень фактора VIII в крові, як і інших факторів згортання крові, вимірюється у відсотках. Основою є середня кількість фактора в популяції, виражена в «одиницях на 1 мл» або «100 одиницях на децилітр (100 ОД / дл)».

**Лабораторні дослідження:**

• загальний аналіз крові на тромбоцити та лейкоцитарну формулу;

• Скринінг даних коагулограми (протромбіновий час [ПЧ], активований частковий тромбопластиновий час [АЧТЧ]);

• Аналіз FVIII, IX, XI;

• Аналіз на імунний інгібітор FVIII, IX, XI.

**Інтерпретація скринінгових тестів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Можливий діагноз | PT | АЧТЧ | Час кровотечі | Підрахунок тромбоцитів |
| нормальний | нормальний | Нормальний | нормальний | нормальний |
| Гемофілія А або В | нормальний | Тривалий | нормальний | нормальний |
| VWD | нормальний | Нормальний або тривалий | Нормальний або тривалий | Нормальний або знижений |
| Дефект тромбоцитів | нормальний | Нормальний | Нормальний або тривалий | Нормальний або знижений |

Тест на інгібітори FVIII показаний, якщо кровотеча не контролюється після введення достатньої кількості фактора під час кровотечі. Про відсутність корекції часу згортання суміші 1:1 з нормальною плазмою свідчить наявність інгібіторів. Концентрацію інгібітора титрують за методом Бетесда:

• Позитивний результат: ≥ 0,6 одиниць Бетесда (БО);

• Низькотемпературний інгібітор: ≤5 BU;

• Високий титр інгібітора: > 5 БО.

Генетичне тестування для визначення біології захворювання, встановлення діагнозу у складних випадках, прогнозування ризику розвитку інгібіторів, виявлення жінок-носіїв і забезпечення пренатальної діагностики.

**Диференційна діагностика**

***1. Хвороба фон Віллебранда (ХВВ)***

Це найпоширеніший (0,6–1,3% населення) вроджений геморагічний діатез, спричинений дефіцитом або дисфункцією фактора фон Віллебранда (ФВ). Захворювання частіше діагностується у жінок через рясних менструальних кровотеч. Існує аутосомно-домінантний тип успадкування з різною вираженістю і пенетрантністю, за винятком типів 2N і 3 (аутосомно-рецесивний). При цих типах спостерігаються порушення як первинного, так і вторинного гемостазу (vWF є медіатором адгезії тромбоцитів до пошкодженої судинної стінки і захищає FVIII від інактивації).

Симптоми: крововиливи на шкірі та слизових оболонках - постійні кровотечі з носа та ясен, внутрішньошкірні крововиливи, рясні та тривалі менструальні кровотечі, кровотечі після видалення зубів та після операцій, шлунково-кишкові кровотечі, внутрішньосуглобові та внутрішньом'язові кровотечі.

Діагностика

Допоміжні дослідження

- Скринінгові дослідження гемостазу: ПЧ, тромбіновий час (ТЧ) і рівень фібриногену - в межах норми; АЧТЧ може бути подовженим, час кровотечі та час згортання крові (CT - час згортання), завжди подовжені при типі 3, можуть бути нормальними при типах 1 і 2; кількість тромбоцитів у межах норми (за винятком підтипу 2В, який може виникати при рецидивній тромбоцитопенії).

- Підтверджуючі дослідження: знижений рівень і активність vWF, знижена або нормальна активність FVIII.

- Кваліфікаційні дослідження: аналіз мультимерів vWF, агрегація тромбоцитів з ристоцетином, тест на зв'язування FVIII з vWF, колагензв'язуюча активність vWF (vWF:CB), секвенування ДНК - в діагностиці типів 2 і 3, пропептид vWF.

***2. Набута гемофілія***викликані аутоантитілами до одного фактора згортання крові;

***3. Порушення коагуляційного гемостазу при захворюваннях печінки***в результаті дефіциту вітаміну К;

***4. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ)***з підвищеним споживанням факторів згортання крові.

**Лікування**

***Загальні рекомендації***

• Ознайомлення пацієнта з діагнозом, планом дій при невідкладних станах, а також контактними даними лікуючого лікаря.

• Уникайте ліків, що порушують функцію тромбоцитів, таких як ацетилсаліцилова кислота. Для лікування болю перевагу надають парацетамолу, селективним інгібіторам ЦОГ-2 та опіоїдам. У виняткових ситуаціях допускається застосування антиагрегантів за умови, що активність дефіцитного фактора згортання в плазмі крові пацієнта залишається вище певного встановленого рівня;

• Профілактична терапія рекомендована для всіх пацієнтів із тяжкою гемофілією шляхом використання відповідного фактора згортання крові (2-3 рази на тиждень) або емілізумабу (при гемофілії А) – сконструйованого біспецифічного антитіла, яке зв’язує як FIX/FIXa людини, так і FX/FXa та яке не регулюється механізмами, які регулюють FVIII, але діє як міметик FVIII. Він імітує кофакторну активність FVIII.

• Після внутрішньосуглобової кровотечі розвантажити суглоб, покласти лід, використовувати компресійну пов'язку з підняттям кінцівки. Пацієнт із кровотечею, яка загрожує життю, наприклад у голову та шию, грудну клітку чи живіт, потребує госпіталізації;

• Хірургічне втручання та лікування кровотечі, що загрожує життю, слід проводити в центрах, які мають можливість проводити щоденний лабораторний моніторинг лікування (визначення активності FVIII, FIX та титру інгібітора FVIII, FIX).

При тяжкій гемофілії А епізоди кровотечі слід лікувати шляхом підвищення рівня фактора VIII, як правило, внутрішньовенним введенням концентрату цього фактора згортання крові. Дози концентрату FVIII розраховують залежно від вираженості та локалізації кровотечі. Як правило, FVIII 1 ОД/кг підвищує рівень FVIII у плазмі на 2%. Цільові рівні для ступеня кровотечі наступні:

• Кровотечі легкого ступеня (ранній гемартроз, епіфітотій, гнійна кровотеча) - рівень FVIII 30%;

• Великі крововиливи (гемартроз або м'язова кровотеча, профілактика після травми голови з негативними результатами аналізів) - рівень FVIII на 50%;

• Епізоди, що загрожують життю (масштабна травма або хірургічне втручання, загострення або повторний гемартроз) - рівень FVIII 80-90%; після стабілізації необхідно підтримувати рівні FVIII вище 40-50% протягом щонайменше 7-10 днів.

Синтетична версія вазопресину (антидіуретичного гормону)десмопресину ацетат (DDAVP) підвищує рівень vWF і фактора VIII в 3-4 рази, може використовуватися для зупинки кровотечі у хворих на легку або помірну гемофілію А. Неефективний у випадках тяжкої гемофілії. Вводять внутрішньовенно в дозі 0,3 мкг/кг маси тіла. Максимальний ефект спостерігається через 30-60 хвилин.

Він не впливає на рівень фактора IX, не має значення при гемофілії B.

Концентрований інтраназальний спрей DDAVP доступний для амбулаторного застосування. Його ефективність подібна до внутрішньовенного препарату, але максимальний ефект спостерігається через 60-90 хвилин після введення.

Гіпонатріємія є серйозним побічним ефектом DDAVP через затримку води. Пацієнтам слід порадити обмежити споживання води приблизно через 12-18 годин після введення DDAVP, доки антидіуретичний ефект не зникне.

Транексамова кислота та епсилон амінокапронова кислота є антифібринолітичними засобами. Вони конкурентно пригнічують активацію плазміногену в плазмін і сприяють стабільності згустку. Вони важливі для контролю кровотечі зі шкіри та слизових оболонок. Можна застосовувати окремо або разом зі стандартними дозами концентратів факторів згортання крові. Транексамову кислоту не слід призначати пацієнтам з дефіцитом фактора IX, які отримують концентрат протромбінового комплексу, оскільки це підвищує ризик тромбоемболії.

Обхідні агенти: препарати для лікування та профілактики кровотеч при гемофілії А або В з алоантитілами (інгібіторами), які зазвичай нейтралізують функцію введених концентратів факторів згортання крові. На основі різних механізмів досягнення гемостазу.

Рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa) сприяє згортанню через тканинний фактор-залежний і незалежний шляхи - зв'язується з тканинним фактором для активації FX і FIX і дозволяє відновити коагуляційний каскад (використовується для гемофілії A і B).

Концентрат активованого протромбінового комплексу (aPCC) використовується для лікування гемофілії А за допомогою інгібіторів, він містить переважно неактивований FII (протромбін), FIX, FX і головним чином активований FVII (лише для гемофілії А).

Засоби, що відновлюють гемостатичний баланс: фітусіран - терапія РНК-інтерференції, спеціально націлена на месенджерну РНК антитромбіну для придушення вироблення антитромбіну в печінці.Перевага - підшкірне введення, пролонгована дія, застосовують у хворих на гемофілію А і В з/без інгібіторів.

Інгібітор шляху антитканинного фактора(Антитіла проти TFPI) знаходяться в стадії розробки, і всі вони зв’язуються з доменом K2 або з обома доменами K1 і K2 TFPI, рятуючи FXa і FVIIa від інгібування. Може застосовуватися підшкірно, при гемофілії А та В, з/без інгібіторів, але тривалість дії обмежена цільовою диспозицією препарату.

Внутрішньом'язове введення препаратів хворим на гемофілію протипоказано. При незначних кровотечах з рани місцево застосовують гемостатичну губку з тромбіном. Видалення зуба проводиться в гематологічному стаціонарі під захистом антигемофільних препаратів.

***Лікування хворих інгібіторами***

Інгібітори — це алоантитіла IgG до екзогенного FVIII або FIX, які нейтралізують функцію інфузійних концентратів факторів згортання (CFC).

Їх слід запідозрити у пацієнтів, які не реагують на замісну терапію ХФУ, особливо у тих, хто раніше реагував. Частішезустрічається у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання та при гемофілії А.Їх присутність єпов’язані з більшим тягарем захворювання, таким як ризик ускладнень опорно-рухового апарату, біль, фізичні обмеження та проблеми з лікуванням. Виявлено за допомогою аналізу Bethesda, модифікованого Неймегеном.Позитивнийце титр Бетесда >0,6 одиниць Бетесда (БО) для FVIII і ≥0,3 БО для FIX.

Підходи до лікування гострих кровотеч при гемофілії А інгібіторами.

• FVIII, який має низьку перехресну реакцію з людськими антитілами до FVIII;

• концентрат активованого протромбінового комплексу (аПКК);

• Активований рекомбінантний FVII (rFVIIa);

• Терапія індукції імунної толерантності;

• Моноклональні антитіла, які перекривають FIXa та FX (наприклад, еміцизумаб).

Підходи до лікування гострих кровотеч при гемофілії В інгібіторами.

* Фактор згортання IX
* Активований рекомбінантний FVII (rFVIIa)
* Концентрат активованого протромбінового комплексу (aPCC)

***Генна терапія***

Можливі підходи до генної терапії гемофілії А включають наступне:

• Генна терапія ex vivo: клітини отримують від пацієнта та вирощують у культурі. Культуру клітин заражають генетично модифікованим вірусом, а пізніше модифіковані клітини повертають пацієнту. Терапевтичний ген починає працювати в клітинах печінки, виробляючи фактор згортання VIII.

• Генна терапія in vivo: терапевтичний ген вставляється у вірусну ДНК, вводиться в тканини пацієнта. Терапевтичний ген починає працювати в клітинах печінки, виробляючи фактор згортання VIII. На сьогодні також розглядається імплантація стовбурових клітин.

Для лікування гемофілії B використовується рекомбінантний (бажано) або людський фактор згортання крові IX. При відсутності фактора можна використовувати концентрат протромбінового комплексу (ПКК). Він містить фактори згортання II, VII, IX, X, а також стандартні кількості протеїну C і S. За відсутності цих препаратів коригувальну терапію гемофілії В можна проводити свіжозамороженою плазмою (СЗП). Після введення 1 ОД фактора IX/кг маси його активність у плазмі реципієнта підвищується на 1 ОД/дл.

При лікуванні гемофілії С вводять концентрований препарат фактора XI або свіжозаморожену плазму в дозі 10-15 мл / кг маси тіла. Період напіввиведення фактора XI в кровообігу реципієнта становить 60-80 годин, завдяки чому «підтримуючу» трансфузію можна проводити через 48-72 години.

**Тромбоцитопенія**

Тромбоцитопенія характеризується зменшенням кількості тромбоцитів (менше 100x109/л) в периферичній крові.

Тромбоцитопенія може бути спадковою або набутою.

**Спадкова тромбоцитопенія**

|  |  |
| --- | --- |
| Анемія Фанконі | геморагічний синдром, проявляється у віці 5-8 років, поєднує панцитопенію, вади розвитку скелета та нирок. |
| Аномалія Мея-Хегліна | тріада симптомів: тромбоцитопенія, гігантські тромбоцити, базофільні веретеноподібні включення в лейкоцитах (тільця Деле). Успадковується за аутосомно-домінантним типом. |
| Синдром Віскотта-Олдріча | Імунодефіцитне захворювання, успадковане за рецесивним Х-зчепленим типом, проявляється в перші місяці життя. Існує тріада симптомів: тромбоцитопенія, екзематозний висип на шкірі та сприйнятливість до інфекцій. Характерні спленомегалія, лімфаденопатія. Прогноз несприятливий. |

У більшості випадків тромбоцитопенія є набутою і може бути результатом зниження продукції тромбоцитів, посиленого руйнування тромбоцитів або їх перерозподілу.

**Етіологічні фактори тромбоцитопенії**

|  |  |
| --- | --- |
| Патогенетичні механізми | Етіологічні фактори |
| 1. Зниження вироблення тромбоцитів | Препарати |
| Хімічні речовини |
| Радіаційне опромінення |
| Апластична анемія |
| Інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами (лейкемії, метастази солідних пухлин) |
| Мієлофіброз |
| В12-дефіцитна анемія |
| Туберкульоз |
| Вірусні інфекції (цитомегаловірус, віруси гепатиту, вірус імунодефіциту, вірус Епштейна-Барра) |
| Імунізація внаслідок вакцинації |
| 1. Підвищене руйнування тромбоцитів | Гіперспленізм |
| Ліки та хімікати |
| Аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура) |
| Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) |
| Сепсис |
| Гострий респіраторний дистрес-синдром |
| Штучні клапани серця |
| 1. Внаслідок порушення розподілу тромбоцитів | Масивні переливання крові |
| Серцево-легеневі операції |
| Тромбоз і ДВЗ-синдром |

**Групи лікарських засобів, що викликають тромбоцитопенію**

|  |  |
| --- | --- |
| Антибіотики | пеніцилін, стрептоміцин, цефалоспорини, еритроміцин, рифампіцин, сульфаніламіди |
| Нестероїдні протизапальні засоби | аспірин, індометацин, бутадіон |
| діуретики | фуросемід, діакарб, спіронолактон, тіазидні діуретики |
| Протисудомні засоби | карбамазепін, метуксемід, дифенін |
| Психотропні засоби | діазепам, аміназин, барбітурати |
| Антикоагулянти | Гепарин |

**Клінічна картина:**спонтанні петехії, невеликі синці, кровотечі зі слизових оболонок (носа, ясен), у жінок - рясні і тривалі менструації. При вираженій тромбоцитопенії - крововилив у склеру або сітківку, нирковий крововилив, крововилив у мозок. Петехії частіше локалізуються на передній поверхні тулуба, верхніх і нижніх кінцівках, у місцях можливого тертя і здавлення одягом і в місцях ін'єкції. Великі гематоми зазвичай не виникають.

На сьогоднішній день лише 10% пацієнтів з тромбоцитопенією можуть провести лабораторне дослідження для виявлення причини зниження тромбоцитів, тому більшість випадків тромбоцитопенії відносять до окремого захворювання – ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП).

**Патогенез ІТП:**імунні порушення, коли Т-клітини сприяють виробленню цитокінів, які беруть участь в активації та диференціюванні В-лімфоцитів у клітини, що виробляють антитіла (плазматичні клітини). Плазматичні клітини призводять до гіперпродукції різноманітних антитіл, утворюють циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), які осідають на базальних мембранах тромбоцитів і викликають їх пошкодження та руйнування.

Захворюваність на ІТП коливається від 7 до 13 випадків на 100 тис. населення. Серед хворих на ІТП переважають жінки зі співвідношенням 3,9:1, а в репродуктивному віці це співвідношення зростає до 8:1.

Клінічний перебіг ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (її також називають імунною тромбоцитопенією, ІТП) у дітей і дорослих відрізняється. У дітей, як правило, спостерігається гострий перебіг з тенденцією до самовільного одужання. У дорослих майже 90% випадків захворювання мають хронічний рецидивуючий перебіг.

При лабораторному дослідженні в периферичній крові кількість тромбоцитів менше 100х109/л. Можливі морфологічні зміни тромбоцитів (пойкілоцитоз, анізоцитоз), поява дрібнозернистих «синіх» тромбоцитів, подовження часу кровотечі (за Дюком - до 15 хвилин і більше), позитивний симптом констриктора. Час згортання крові в нормі. Протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час, тромбін і фібриноген також є нормальними. При дослідженні кісткового мозку кількість мегакаріоцитів у межах норми або незначно підвищена, що дозволяє диференціювати ІТП від інших станів, що супроводжуються тромбоцитопенією.

Пацієнти з ІТП і кількістю тромбоцитів менше 20x109/л з кровотечею потребують негайної госпіталізації. Якщо рівень тромбоцитів вище 20х109/л і кровотечі немає, хворі знаходяться під наглядом гематолога амбулаторно. Лікування не потрібне пацієнтам, у яких кількість тромбоцитів підтримується на «безпечному рівні» (більше 30x109/л).

Препаратами першого ряду є кортикостероїди (дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон).

**Основні лікарські засоби при імунній тромбоцитопенії**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Терапія | Доза | Початкова швидкість відповіді та швидкість реакції |
| Терапія першої лінії | | |
| Кортикостероїди:  Преднізон  Дексаметазон | 1 мг/кг (діапазон 0,5-2 мг/кг), доки кількість тромбоцитів не перевищить 30-50×109/літр  40 мг/кг протягом 4 днів кожні 2-4 тижні протягом 1-4 циклів | 70-80% відповідають протягом кількох тижнів,  90% відповідають протягом кількох тижнів |
| Внутрішньовенне анти-D | 50-75 мкг/кг | 80% відповідають протягом 4-5 днів |
| Внутрішньовенне Ig | 0,4 г/кг на добу протягом 5 днів або  1 г/кг на добу протягом 1-2 днів | 80% відповідають протягом 2-4 днів (іноді протягом 24 годин) |
| Терапія другої лінії | | |
| Ритуксимаб | 375 мг/м2В/в щотижня протягом 4 тижнів | 60% відповідають протягом середнього часу до відповіді 5,5 тижнів |
| Агоністи рецепторів ТПО:  Роміплостим  Ельтромбопаг | 1-10 мкг/кг підшкірно щотижня  25-75 мг/добу перорально | 80-90% відповідають протягом 1-4 тижнів,  70-80% відповідають протягом 2-3 тижнів |
| Спленектомія | - | 80% відповідають протягом 3 тижнів |

Тромбомаса (тромбоконцентрат) призначається хворим з внутрішньочерепним крововиливом. При підтвердженій КТ внутрішньочерепній кровотечі внутрішньовенно вводять імуноглобулін і тромбоцитарну масу (концентрат тромбоцитів) для підтримки кількості тромбоцитів більше 50x109/л.

Для зупинки кровотечі при тромбоцитопенії застосовують також неспецифічні препарати: амінокапронову кислоту, транексамінову кислоту.

1. **Питання для самостійної підготовки студента до практичного заняття:**

1. Визначення та види гемофілії.

2. Етіологія та патогенез гемофілії.

3. Основні клінічні прояви гемофілії.

4. Клінічний перебіг гемофілії.

5. Диференційна діагностика гемофілії.

6. Комплекс основних лабораторних досліджень при підозрі на гемофілію.

7. Основні принципи лікування різних видів гемофілії.

8. Клінічна картина ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

9. Зміни лабораторних досліджень при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі.

10. Підходи до лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

1. **Література:**

***Основна:***

1. Harrison's Principles of Internal Medicine Vol 1 20/e (BOOK) / S. L. Hauser et al. McGraw-Hill Education, 2018. 1904 p.
2. Davidson's Principles and Practice of Medicine / R. Hobson et al. Elsevier - Health Sciences Division, 2018. 1440 p.
3. McPhee S. J., Papadakis M. A., Rabow M. W. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2021. McGraw-Hill Education, 2020. 2000 p.
4. McMaster Textbook of Internal Medicine, Hemophilia A and Hemophilia B. /Iorio A et al. McMaster Kraków: Medycyna Praktyczna. <https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.20.2>.
5. Textbook of Internal Medicine. Platelet Disorders. /Arnold D et al.  McMaster  Kraków: Medycyna Praktyczna. https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.15.19..html

***Додаткова:***

1. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia / C. Neunert et al. *Blood Advances*. 2019. Vol. 3, no. 23. P. 3829–3866. URL: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
2. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition / A. Srivastava et al. *Haemophilia*. 2020. Vol. 26, s6. P. 1–158. URL: <https://doi.org/10.1111/hae.14046>