

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ 3

**«Ведення пацієнтів
з гематологічними захворюваннями»**

(навчально-методичний посібник для студентів 6 курсу вищих медичних закладів, лікарів інтернів, сімейної медицини, лікарів внутрішньої медицини)

складений доцентом кафедри внутрішньої медицини 3, доктором мед. наук Л.А. Пісоцькою, доцентами тієї ж кафедри, кандидатами мед. наук М.Г. Гетман, Т.О. Симоною, Т.В. Лакізою, О.В. Писаревською відповідно до навчальної програми вищих медичних закладів.

Затверджений Вченою Радою ДДМУ протокол №8 від 24 червня 2021 року

Рецензенти:

Завідуючий кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії після дипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України доктор медичних наук, професор С.В. Видиборець

Завідувач кафедри терапевтичних та хірургічних дисциплін Чорноморського Національного університету імені Петра Могили доктор медичних наук, професор М. Ю. Зак

2021
м. Дніпро

ЗМІСТ

Перелік скорочень	4
Первинний контроль знань з модуля гематологія	5
План проведення занять	6
1. Перше практичне заняття. Анемії.....	7
1.1. Зміст теми	11
1.1.1. Класифікація анемії	12
1.1.2. Збір анамнеза обстеження, основні клінічні симптоми при анеміях	17
1.1.3. Патогенез, клініка, діагностика і лікування окремих видів анемії	
- Гостра постгеморагічна анемія	18
- Залізодефіцитна анемія.....	20
- Анемії. Пов'язані з порушенням синтезу порфіринів і гема (сидероахрестична)	31
- В12 (фолієвої) - дефіцитна анемія	42
- Гіпо (а) пластичні анемії	47
- Гемолітичні анемії	51
Спадковий сфероцитоз	52
Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	58
Анемії, обумовлені порушенням структури або синтезу гемоглобіну.....	60
Серповидноклітинна анемія	61
Таласемія	65
Імунна гемолітична анемія	82
Аутоімунна гемолітична анемія	83
- Мієлодиспластичний синдром	93
1.1.4. Контрольні питання, тести вихідного рівня знань, клінічні завдання	98
2. Друге практичне заняття. Гостра і хронічна лейкемія.....	107
2.1. Зміст теми . Гостра лейкемія	110

2.2. Хронічна лейкемія	128
- Хронічний мієлоцитарний лейкоз	128
- Істинна поліцитемія	142
- Ідіопатичний мієлофіброз	151
- Есенціальна тромбоцитемія	166
- Хронічний нейтрофільний лейкоз	170
- Хронічний лімфоцитарний лейкоз	171
- Множинна мієлома	179
2.3. Контрольні питання, тести вихідного рівня знань, клінічні завдання	192
3. Третє практичне заняття. Диференціальна діагностика лімфаденопатій.....	199
3.1. Зміст теми	202
3.1.1. Загальні поняття, причини. Основні захворювання	202
3.1.2. Диференціальна діагностика	205
3.2. Окремі захворювання з лімфаденопатією, не пухлинної природи	213
- Інфекційний мононуклеоз.....	213
- Хвороба Стілла.....	214
- Хвороби Гоше і Німанна-Піка.....	215
- Макроглобулінемія Вальденстрема.....	215
- Саркоїдоз.....	216
- Імунодефіцитні стани	216
- Інфекційні захворювання	217
- СНІД	218
- Гострі вірусні інфекції	218
3.3. Лімфопроліферативні захворювання	220
3.3.1. Неходжкінські лімфоми	221
3.3.2. Лімфогранулематоз	244
3.4. Контрольні питання, тести вихідного рівня знань	261
Рекомендована література	264

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АЛПС – аутоімунний лімфопроліферативний синдром

АТ – антитіла

ГА – гемолітична анемія

ГК – глюкокортикоїди

Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ВЕБ – вірус Епштейн-Барр

ГЛ – гострий лейкоз

ГЛЛ – гострий лімфобласний лейкоз

ГМЛ – гострий мієлобласний лейкоз

ДА – дефіцитна анемія

ДВС – синдром дисемінованого внутрішньо судинного згортання

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗДА – залізодефіцитна анемія

П – істинна поліцитемія

ІГХ – імунна гістохімія

ІТП – ідіоматична тромбоцитопенічна анемія

КМ – кістковий мозок

КП – кольоровий показник

ЛАП – лімфаденопатія

ЛБ – лімфома Беркіта

ЛВ – лімфатичні вузли

ЛГМ – лімфогранульоматоз

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЛФМ – лімфома з клітин мантиї

ЛЦ – лімфоцити

МДС – мієлодиспластичний синдром

МПІ – міжнародний прогностичний індекс

НХЛ – неходжкінська лімфома

ОЦК – об'єм циркулюючої крові

ПХТ – полі хіміотерапія

ССц – спадковий сфероцитоз

СЧВ – системний червоний вовчак

ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз

ХММ – хронічний мієлоцитарний лейкоз

ЦМВ – цитомегаловірус

ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів

ПЕРВИННИЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНЬ З МОДУЛЯ

«ГЕМАТОЛОГІЯ»

1. Анемія - це захворювання, для якого характерно _____
2. Написати нормальний аналіз крові _____
3. Вказати показники гемоглобіну в залежності від ступеня тяжкості анемії _____
4. Які анемії бувають за колірним показником? Його розрахунок _____
5. Для залізодефіцитної анемії в аналізі крові характерно _____
6. Які залізовмісні препарати ви знаєте? _____
7. Для В12 і фолієводефіцитної анемії в аналізі крові характерно _____
8. Для гемолітичної анемії в аналізі крові характерно _____
9. Види гемолізу за механізмом розвитку _____
10. Характерні клінічні синдроми для лейкозів (перерахувати): _____
11. Гострий лейкоз - це пухлина кровотворної системи з (яких клітин?) _____
12. Хронічний лімфолейкоз - пухлина з (яких клітин?) _____
13. Клітинний склад крові і кісткового мозку при хронічному мієлолейкозі представлений _____
14. Основні синдроми мієломної хвороби _____
15. Перерахуйте захворювання, при яких можуть зустрічаються вторинні еритроцитози: _____
17. Лімфаденопатія характерна для наступних захворювань: _____

ПЛАН ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТЬ

1. Індивідуальна робота з пацієнтами. Курація їх з письмовим обґрунтуванням діагнозу по кожній темі
2. Опитування по темі занять.
3. Написання і розбір аналізів периферичної крові по темі занять.
4. Тести вихідного рівня знань.

1. ПЕРШЕ ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ

АНЕМІЇ

Актуальність проблеми

В основі розвитку анемічних станів лежать різні патологічні процеси. Анемії, у більшості випадків, є вторинними захворюваннями. Тому і слід розглядати в контексті до основних захворювань. У ряді випадків анемії виражені помірно, в інших випадках анемічний синдром у клінічній картині є провідним і обумовлює прогноз захворювання. Кожна форма анемії, крім загальних симптомів, має свої унікальні і специфічні ознаки (дефіцит заліза при залізодефіцитних анеміях, інфекційні ускладнення при апластичній анемії, геморагічний та інші види анемії). В зв'язку з цим своєчасна діагностика анемії і виявлення захворювань, які їх викликали, а також питання профілактики та лікування мають дуже важливе значення.

Навчальні цілі для студентів

- навчити розпізнавати основні симптоми і синдроми при різних видах анемії. Грамотно зібрати анамнез з деталізацією скарг у пацієнтів;
- ознайомити з методами дослідження, які застосовуються для діагностики анемії. Показання до їх використання і діагностична цінність кожного методу;
- навчити трактувати результати загального аналізу крові при різних видах анемії;
- вміти вибирати схему лікування і підтримувальну терапію.

Тести вихідного рівня знань студентів за темою «Анемії»

1. Гостра постгеморагічна анемія — це:

- A. Гіперхромна
- B. Нормохромна
- C. Гіпохромна

2. Анемія — це все перераховане, окрім:

- A. Зменшення в одиниці об'єму крові кількості еритроцитів
- B. Зменшення в одиниці об'єму крові рівня гемоглобіну чи еритроцитів

- C. Зменшення кількості циркулюючої в організмі крові
- D. Зменшення в одиниці об'єму крові вмісту гемоглобіну
3. Гіпохромна анемія — це:
- A. Анемії, при яких дозрівання еритроцитів відстає від синтезу гемоглобіна
- B. Анемії, при яких синтез гемоглобіна відстає від дозрівання еритроцитів
- C. Анемії, які зв'язані з порушенням синтезу гема
- D. Анемії, які зв'язані з порушенням синтезу глобіна
4. Для анемії якого виду характерно ідеропенічний синдром?
- A. Мегалобластної
- B. Залізодефіцитної
- C. Гіпопластичної
- D. Гемолітичної
5. Яка основна причина розвитку дефіциту заліза у чоловіків:
- A. Хронічні захворювання
- B. Кровотеча з шлунково-кишкового тракту
- C. Фізіологічна втрата заліза
- D. Аліментарний фактор
6. Яка основна причина розвитку дефіциту заліза у жінок:
- A. Порушення функції всмоктування заліза
- B. Втрата заліза при менструальних втратах
- C. Вагітність
- D. Аліментарний фактор
7. В якому інтервалі може коливатися кольоровий показник при залізодефіцитній анемії:
- A. 0,96-1,15
- B. 0,86 і нижче
- C. 1,12-1,15
- D. 1,16-1,21
8. Сидеропенічний синдром при залізодефіцитній анемії проявляється всім перерахованим, окрім:

- A. Слабкістю, запамороченням, дисфагією
- B. Трофічними порушеннями, пристрасть до незвичайних продуктів харчування
- C. Ураженням центральної нервової системи
- D. Глоситом

9. Патологічні зміни в клітинах крові при В12-дефіцитної анемії пов'язані з:

- A. Порушеннями в мембрані еритроцитів
- B. Порушенням утворення тимидину
- C. Супресивним впливом збільшеної селезінки на клітини-попередники еритропоезу
- D. Порушенням обміну жирних кислот

10. Чи можлива корекція дефіциту заліза дієтою:

- A. Так
- B. Ні
- C. Можливо споживання продуктів рослинного та тваринного походження
- D. Можливо споживання продуктів рослинного походження

11. Особливості лейкограми при мегалобластній анемії:

- A. Моноцитоз, лімфоцитоз
- B. Гігантські, лейкопенія, мегалобластодність ядер лейкоцитів, полісегментоядерні нейтрофіли, нейтрофільоз
- C. Базофілія, лейкоцитоз
- D. Еозинофілія

12. Картина крові при мегалобластній анемії:

- A. Еритробластоз, нормохромія еритроцитів, лейкоцитоз
- B. Мегалоцити, гіперхромія й пойкилоцитоз еритроцитів, гіперсегментація нейтральних гранулоцитів, панцитопенія
- C. Мікросфероцитоз
- D. Нейтрофільоз, гіперхромія еритроцитів, бластемія, моноцитоз

13. В якому інтервалі коливається кольоровий показник при класичному перебігу В12-дефіцитній анемії:

- A. 0,92-1,15

B. 1,1-1,4

C. 0,89-1,04

D. 0,82-1,05

14. Симптом, який найбільш часто зустрічається при В12-дефіцитній анемії:

A. Міокардит

B. Глосит Хантера

C. Екстрасистолія

D. Інтоксикація

15. Картина крові при дефіциті фолієвої кислоти:

A. Гіпохромія еритроцитів, ретикулоцитпенія

B. Гіперхромія еритроцитів, макроцитоз, макроанізоцитоз

C. Ретикулоцитоз, мікроанізоцитоз, тромбоцитоз

D. Ретикулоцитоз, мікроанізоцитоз, тромбоцитоз

16. Які захворювання найбільш часто приводять до розвитку фолієво-дефіцитної анемії?

A. Гепатити

B. Тропічна спру, резекція частини тонкого кишківника, целиакія

C. Виразкова хвороба 12-палій кишки

D. Ентероколіти

17. Картина крові при набутій гемолітичній анемії:

A. Прискорення швидкості осідання еритроцитів, панцитопенія, дегенеративні зміни лейкоцитів

B. Помірна макроцитарна анемія, анізо-, пойкилоцитоз

C. Гіпертромбоцитоз, гіпохромна анемія

D. Ретикулоцитоз, нормохромна анемія, помірний лейкоцитоз

18. Основні клінічні ознаки вродженої мікросфероцитарної анемії:

A. Анемія, жовтуха, збільшення розмірів селезінки, печінки

B. Спленомегалія, жовтуха, макроцитарна анемія

C. Анемія, пієлонефрит, ураження кісток скелета

D. Інтоксикаційний синдром, макроцитарна анемія, гепатит

19. Морфологічна картина крові при гіпопластичній анемії складається з:

А. Тромбоцитопенія та лейкопенія з відносним лімфоцитозом, нормохромна анемія

В. Тромбоцитопенія, нормохромна анемія, лімфопенія

С. Агранулоцитоз, анемія, ретикулоцитоз

Д. Нейтропенія, гіпохромна анемія, нормальний рівень тромбоцитів

20. В якому інтервалі коливається кольоровий показник при аутоімунній гемолітичній анемії коливається в межі:

А. 0,92–1,02

В. 0,82–1,05

С. 0,76–0,82

Д. 0,55–0,64

Правильні відповіді:

1 – В,

6 – В,

11 – В,

16 – В,

2 – С,

7 – В,

12 – В,

17 – D,

3 – В,

8 – С,

13 – В,

18 – А,

4 – В,

9 – В,

14 – В,

19 – А,

5 – В,

10 – В,

15 – В,

20 – В.

1.1. ЗМІСТ ТЕМИ

Анемія - патологічний процес, який характеризується зменшенням показників кількості еритроцитів і концентрації гемоглобіну в одиниці об'єму крові, а також розвитком гіпоксії тканин організму. Нормальним вважають рівень гемоглобіну у жінок- (120-145) г / л, у чоловіків (130-164) г / л, кількість еритроцитів у жінок - (3,7-4,7) 10^{12} г / л, у чоловіків (4 -5) 10^{12} г / л. Нижня межа нормативного показника гемоглобіну у вагітних, за даними всесвітньої організації охорони здоров'я, становить 110 г / л.

1.1.1. Класифікація анемії

Номенклатура анемії по МКХ-10

[Всесвітня організація охорони здоров'я, 1992]

Нозологічна форма анемії чи синдрому:	Код МКХ-10
Залізодефіцитна анемія	Д 50
В12-дефіцитна анемія	Д 51
Фолієводефіцитна анемія	Д 52
Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	Д 55
Таласемії	Д 56
Серпоподібна-клітинна анемія	Д 57
Спадковий мікросфероцитоз	Д 58
Спадковий еліптоцитоз	Д 58.1
Спадковий стоматоцитоз	Д 58.8
Гемоглобінопатії інші	Д 58.2
Імунні гемолітичні анемії	Д 59.0, Д 59.1
Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	Д 59.6
Парціальна червоноклітинна аплазія	Д 60
Апластична анемія	Д 61
Анемія при гострих лейкозах і хронічному мієлолейкозі	Д 63 Д 63.0
Анемія при лімфопроліферативних захворюваннях	Д 63.0
Анемія при ХНН	Д 63.9
Мілодиспластичний синдром:	
Рефрактерна анемія без сидеробластів	Д 46.0
Рефрактерна сидеробластна анемія	Д 46.1
Рефрактерна анемія з надлишком бластів	Д 46.2
Рефрактерна анемія з надлишком бластів зі трансформацією	Д 46.3 Д 46.4
Рефрактерна анемія не уточнена	Д 46.7

Класифікація анемії за етіологією та патогенезом

[Л.І. Ідельсон, 1979]

I. Анемії, зумовлені крововтратою.

1. Гостра постгеморагічна анемія.
2. Хронічна постгеморагічна анемія.

II. Анемії, зумовлені порушенням кровотворення .

1. Анемії, які зумовлені порушенням утворенням гемоглобіну (гіпохромні):
 - а) дефіцитом заліза (залізодефіцитні)
 - б) перерозподілом заліза при інфекціях, запаленнях, пухлинах (анемії хронічних захворювань)
 - в) порушення синтезу чи утилізації порфіринів (порфірії)
 - г) порушення синтезу гема і глобіна (таласемія).
2. Анемії, які зумовлені порушенням синтезу РНК або ДНК (*мегалобластні гіперхромні — В12- і фолієводефіцитні*).
3. Анемії, які зумовлені порушенням процесу поділу еритроцитів (*дизеритропоетичні*).
4. Анемії, які зумовлені пригніченням проліферації клітин кісткового мозку (*гіпо-, апластичні*).
5. Анемії, які зумовлені заміщенням кровотворення в кістковому мозку пухлинним процесом (вторинні гіпо-, апластичні).
6. Анемії, які зумовлені порушенням продукції еритропоетину або появою інгібіторів до нього:
 - а) зниження потреби у кисні (гіпотиреоз, голодування, ендокринна патологія);
 - б) підвищенням руйнуванням еритропоетина (червоноклітинна аплазія).

III. Анемії, пов'язані з підвищенням руйнуванням еритроцитів (*гемолітичні*).

1. Спадкові гемолітичні анемії зумовлені:
 - а) порушенням структури мембран еритроцитів;
 - б) порушення активності ферментів еритроцитів;

в) порушення структури або синтезу гемоглобіна (серповидноклітинна анемія, таласемія).

2. Набуті гемолітичні анемії зумовлені:

а) дією антитіл (іmunні);

б) зміни структури мембран еритроцитів в результаті соматичної мутації (хвороба Маркіафави-Мікелі);

в) механічне пошкодження мембран еритроцитів (гемангіоми, маршова гемоглобінурія, при протезуванні клапанів серця, синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання та ін.);

г) хімічне пошкодження еритроцитів;

д) дефіцит вітамінів (В12, Е, фолатів);

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

Окремо необхідно виділити анемії, які пов'язані з дисплазією кровотворення (мієлодиспластичний синдром).

Під час дослідження крові оцінюють рівень гематокрита, гемоглобіна, кількісні та морфологічні зміни формених елементів крові.

Показники аналізу периферичної крові у здорових осіб

(Гусєва С. А., 2010, Романова А. Ф., 2006)

Лейкоцити, $\times 10^9$ г/л	4,0-8,8
Еритроцити $\times 10^{12}$ г/л (ч, жін)	4,0-5,1 3,7-4,7
Гемоглобін г/л (ч, жін)	132-164 120-145
Кольоровий показник	0,86-1,05
Середній об'єм еритроцитів, fl/ерит.	MCV 88,0 (80,0–96,1)
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах, пг/ерит.	MCH 30,4 (27,5–33,2)
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, %	MCHC 34,4 (33,4–35,5)
Гематокрит	0,42-0,50 0,36-0,45
Кількість тромбоцитів, $\times 10^9$ г/л	150,0-400,0
Кількість ретикулоцитів	0,2-1,2% або 2-12 проміле

Лейкоцитограма здорових людей

Тип лейкоцитів	%	Абсолютна кількість
----------------	---	---------------------

Паличкоядерні нейтрофіли	1-6	0,05-0,5
Сегментоядерні нейтрофіли	40-72	2,2-6,3
Еозинофіли	1-6	0,05-0,5
Базофіли	0-1	0-0,05
Лімфоцити	18-40	0,8-3,6
Моноцити	2-8	0,09-0,72

Величина гематокриту (Ht) дає уявлення про співвідношення обсягу плазми і формених елементів (в основному еритроцитів), отримане після центрифугування крові. Середній обсяг еритроцитів визначають за допомогою автоматичного лічильника або вираховують за формулою:

$$MCV = \frac{\text{Гематокрит (\%)} \times 10}{\text{кількість еритроцитів (в млн.)}}$$

Одиницею вимірювання є кубічні мікрометри (мкм³) або фемтолітри.

Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах (МСН) відображає абсолютний міст гемоглобіну в одному еритроциті в пікограм (пг) і визначається за формулою:

$$MCH = \frac{\text{НЬ (г/100 мл)} \times 10}{\text{кількість еритроцитів (в млн.)}}$$

Кольоровий показник відображає середній вміст гемоглобіну в еритроциті і обчислюється за формулою:

$$\text{Кольоровий показник} = \frac{\text{НЬ (г/100 мл)} \times 3}{\text{перші три цифри числа еритроцитів}}$$

Класифікація анемії за кольоровим показником

Кольоровий показник	Види анемії
Гіпохромія еритроцитів (кольоровий показник <0,86)	Талассемія, залізодефіцитна анемія

Нормохромія еритроцитів (кольоровий показник в межах 0,86 – 1,05)	Апластична, гемолітична, парціальна, червоноклітинна аплазія, анемії при хронічних захворюваннях
Гіперхромія еритроцитів (кольоровий показник > 1,05)	Фолієводефіцитна, В12-дефіцитна

Класифікація анемій за розмірами еритроцитів

Середній об'єм еритроцитів	Види анемій
Макроцитарна (середній об'єм еритроцитів > 100)	Фолієводефіцитна, В12-дефіцитна
Нормоцитарна (середній об'єм еритроцитів в межах 81-94)	Апластична, гемолітична, парціальна, червоноклітинна аплазія, анемії при хронічних захворюваннях
Мікроцитарна (середній об'єм еритроцитів < 80)	Таласемія, залізодефіцитна анемія

Епідеміологія анемій

Анемія - одне що найбільш часто зустрічається захворювання в світі. В середньому, за даними всесвітньої організації охорони здоров'я, в структурі всіх анемій питома вага залізодефіцитної анемії становить 80-90%, гемолітичних анемій - 8-11%, мегалобластній - 1,5-5% і незначну частину складають апластичні анемії та анемії, що класифікуються як мієлодиспластичний синдром.

Певні труднощі виникають при верифікації гемолітичних анемій. Їх частота значно коливається в різних регіонах світу. Таласемія і серповидноклітинна анемія практично не зустрічаються в Україні, але дуже поширені в країнах Середземномор'я, Африки та серед афроамериканського населення США.

Діагностичні помилки можуть виникати в разі розвитку анемії як провідного синдрому при хронічних захворюваннях внутрішніх

органів, колагенозах, пухлинах різного генезу, хронічних інфекційно запальних процесах.

Обстеження та лікування хворого з анемією починається з докладного з'ясування анамнестичних даних. Деякі аспекти анамнезу та особливостей обстеження, які становлять особливий інтерес для лікарів, представлені нижче.

1.1.2. Збір анамнезу та основні клінічні симптоми при анеміях

Анамнез

Сімейний анамнез може виявитися вирішальним в постановці діагнозу спадкових гемолітичних анемій. Збір даних про спосіб життя пацієнтів і їх харчування, режим праці та відпочинку, необхідний для виявлення соціальних причин анемії, аліментарного фактора, частих донорських кровоздач, професійних факторів. Для встановлення імунного характеру анемії необхідний алергологічний анамнез, як і можливий прийом лікарських препаратів, гострих інфекцій напередодні. Урологічний і гінекологічний анамнез дозволяє запідозрити причини залізодефіцитних анемій при патології уrogenітальних органів.

Клініка

Вирішальним фактором у розвитку симптомів є зміна активності тканинних ферментів, а не величини Hb.

Інтенсивність гіпоксичних симптомів залежить від швидкості розвитку анемії. Хворі скаржаться на слабкість при невеликому фізичному навантаженні, тахікардію, задишку, запаморочення. Астеноневротичний синдром проявляється головним болем, зниженням розумової концентрації, сонливістю або занепокоєнням. Деякі із цих симптомів є наслідком гіпоксії мозку. Парестезії характерні для B12-дефіцитної анемії і зазвичай пов'язані з наявністю інших симптомів периферичної нейропатії. М'язова слабкість, як прояв сидеропенії, частіше при залізодефіцитній анемії. Дисфагія є характерним симптомом залізодефіцитної анемії.

При огляді блідість шкіри і слизових оболонок. Субіктеричність склер характерна для гемолізу, блакить склер - при залізодефіциті. Глосити, «Лакований» язик зі скаргами на печіння його, атрофія сосочків язика більш характерні для мегалобластної анемії. Хворобливість, некротичні зміни і виразки слизової носоглотки і рота, наявність екхімозів (Синців), петехій характерні для апластичної анемії. Лімфатичні вузли можуть бути збільшені при аутоімунних процесах, лейкозах, СНІД. Печінка і селезінка збільшені при гемолітичних і лейкемічних анеміях.

При аускультатії нерідко прослуховується систолічний шум помірної інтенсивності на верхівці серця, але можуть визначатися і в області мітрального і тристулкового клапанів, як і ритм галопу. На ЕКГ депресія інтервалу ST, зміна періоду QT, порушення провідності. При тяжких анеміях з супутньою кардіологічною патологією нерідко розвиток фібриляції передсердь, яка зникає після купірування анемії.

При важкій анемії можуть спостерігатися метаболічні порушення і лихоманка з підвищенням температури тіла, особливо характерна субфебрильна температура (до 38 ° C) для епізодів гострого гемолізу. Слабкість, нездужання, втома і апатія - загальні неспецифічні симптоми, частіше за все обумовлені анемією й ліхорадкою, які розвиваються на тлі патології крові.

1.1.3. Патогенез, клініка, діагностика і лікування окремих видів анемії

Гостра постгеморагічна анемія

МКХ-10: D62

До гострої постгеморагічної анемії призводить втрата великої кількості крові за короткий час. Вона може бути в результаті травм, кровотеч при оперативних втручаннях, під час пологів, позаматкової вагітності, при виразкових дефектах в кишківнику і шлунку, черевний тиф і дизентерії, некротизованих судинах при пухлинах, бронхоектатичної хвороби, туберкульозі тощо.

У патогенезі основних клінічних проявів основну роль грає швидке зменшення об'єму циркулюючої крові і, перш за все, її плазмової частини. Зменшення обсягу циркулюючих еритроцитів викликає гостру гіпоксію, яка проявляється задишкою і серцебиттям. В період крововтрати і відразу після неї відбувається посилення продукції залозами катехоламінів. Це супроводжується спазмом периферичних судин і мобілізацією крові із депо, завдяки чому нормалізується гемодинаміка. Одночасно включається механізм аутогемоділюції, мобілізуючи власну міжклітинну рідину і направляє її в судинне русло. В той же час активуються гуморальні механізми, які сприяють утриманню в організмі іонів калію і води. Такий механізм саморегуляції може компенсувати до 10-15% об'єму циркулюючої крові, що досить при великих і повільних крововтратах.

Швидка втрата 33% маси циркулюючої крові і повільна втрата 50% крові без надання відповідної допомоги може призвести до загибелі хворого. На фоні тканинної гіпоксії розвивається картина геморагічного шоку з порушенням гемодинаміки внаслідок патологічного депонування крові і ексудацією її рідкої складової в тканини. Розвивається ацидоз, вихід іонів калію із клітин, посилюється катаболізм білків, з'являються дистрофічні зміни в паренхіматозних органах з недостатністю функції міокарда, центральної нервової системи та ін.

В результаті гіпоксії, пов'язаної з крововтратою, підвищується концентрація еритропоетину. Це викликає посилення проліферації еритропоетин чутливих клітин зі збільшенням кількості еритрокаріоцитів і ретикулоцитів в периферичній крові.

Клініко-лабораторні дані:

- Клінічні прояви у вигляді розладів гемодинаміки з'являються через 1-2 дня після масивної крововтрати.
- Першим після кровотечі відбувається компенсаторне надходження крові в кровоносне русло з м'язів, печінки і селезінки, як рефлекторна судинна компенсаторна стадія.

- Через 1-2 дні виявляють нормохромну анемію, коли виникає гідремічна стадія компенсації.
- Ретикулоцитарний криз розвивається через 4-5 днів після крововтрати, що відображає кістковомозкову компенсаторну стадію, може бути лейкоцитоз.

Лікування

Спрямоване на швидке відновлення обсягу циркулюючої крові: уведення колоїдних або сольових розчинів, гемотрансфузії еритроцитів:

- зупинка кровотечі;
- заповнення об'єму циркулюючої крові в організмі;
- поліпшення периферичного кровообігу;
- підтримання онкотичного тиску плазми;
- профілактика внутрішньосудинної мікротромботизації;
- відновлення водно-електролітного і підтримання кислотно лужної рівноваги;
- дезінтоксикація;
- препарати заліза;
- терапія еритропоетинами (40 тис. МО підшкірно на тиждень).

При втраті крові до 15 мл / кг маси тіла призначають кровозамінники або альбумін в дозі 12-15 мл / кг в поєднанні з сольовими розчинами в дозі 8-10 мл / кг. При крововтраті 16-25 мл / кг маси тіла необхідно переливання плазмозамінних розчинів у поєднанні еритроцитарною масою в співвідношенні 2:1. При втраті крові 30-35 мл / кг маси тіла співвідношення еритроцитарної маси і розчинів повинно складати 1:1, а при більш значній крововтраті - 2:1.

Для гемостазу внутрішньовенно вводять вікасол, дицинон, амінокапронову кислоту, свіжозаморожену плазму. При необхідності проводять хірургічну зупинку кровотечі.

Залізодефіцитна анемія

МКХ-10: D50

Залізодефіцитна анемія - це захворювання, обумовлене дефіцитом заліза в організмі; супроводжується зміною параметрів його метаболізму, зменшенням

концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними і якісними їх змінами, клінічними проявами анемічною гіпоксією, сидеропенії і метаболічної інтоксикації.

Баланс заліза в організмі людини визначається трьома факторами:

1. Кількістю, що споживається з їжею і засвоюється в травному тракті.
2. Потребою для забезпечення синтезу залізовмісних структур, перш за все, гемоглобіну.
3. Втратами заліза, які можуть бути фізіологічними і патологічними. Патогенетичним фактором дефіциту заліза є його негативний баланс, обумовлений невідповідністю між вживанням, всмоктуванням, засвоєнням і підвищеною втратою заліза.

Причини розвитку залізодефіцитної анемії

Залізо є життєво важливим елементом для організму. Воно входить в усі клітини організму і бере участь в біохімічних процесах. Як компонент гемоглобіну, залізо забезпечує транспорт кисню, кофактор гем-вмістких (цитохром С, каталаза) і негемових ферментів (НАД-Н-дегідрогеназа, альдолаза).

Залізо, що міститься в організмі, складається з: функціонального (в складі гемоглобіну і міоглобіну, ферментів), транспортного (трансферин), запасів (феритин, гемосидерин), вільного. З 3-4,5 мг заліза організму тільки 1 мг бере участь в обміні із зовнішнім середовищем: виділяється з випорожненнями, втрачається при випаданні волосся, деструкції клітин.

Добова потреба в залізі для дорослої людини в стані фізіологічної рівноваги становить 1-1,5 мг, у жінок під час менструацій - 2,5-3,3 мг. З 14 мг заліза за добу, що надходять в організм, всмоктується від 0,5 мг до 2,5 мг. Недостатнє всмоктування при підвищеній потребі заліза є причиною розвитку залізодефіцитних станів і анемії. Всмоктування заліза в основному здійснюється у верхніх відділах тонкого кишківника за допомогою білка трансферину. Шлунок, клубова і товста кишки в цьому процесі беруть участь в меншій мірі.

Основні етіологічні чинники розвитку залізодефіцитної анемії:

I. Захворювання органів травлення з хронічними крововтратами: дуоденіти, ерозивні гастрити, неспецифічний виразковий коліт, глистяні інвазії, дивертикульози кишківника, грижа діафрагмального відділу стравоходу, тріщини прямої кишки та геморої і т.д

II. Захворювання шлунково-кишкового тракту з порушенням всмоктування заліза: резекції, хронічні ентерити, амілоїдоз кишківника, інфікування *H. Bacter*.

III. Захворювання сечостатевої системи з мікро- і макрогематурією: хронічний гломеруло- і пієлонефрит, ниркова форма геморагічного васкуліту, поліпоз і рак сечового міхура, нирок, туберкульоз нирок, сечокам'яна хвороба, фіброміома, рак матки, мено- і метрорагії.

IV. Захворювання ендокринної системи: хронічна недостатність наднирників, мікседема, цукровий діабет і гіпофункція гіпофіза.

V. Захворювання серцево-судинної системи: часті носові кровотечі при гіпертонічних кризах, склеротичні пошкодження судин.

VI. Захворювання органів дихання: рак легенів і бронхів, легеневий гемосидероз, бронхоектатична хвороба, гнійні захворювання легень, туберкульоз.

VII. Захворювання системи крові: гіпопластичні анемії, ускладнені кровотечами, тромбоцитопенії, хвороба Маркіафави-Мікеле, геморагічні діатези, коагулопатії, гемофілії, гемобластози рідко.

VIII. Захворювання, які супроводжуються перерозподілом заліза (анемії хронічних захворювань): туберкульоз, септичні стани, гострі інфекції, хронічний остеомієліт, хронічні мікози, саркоїдоз, апостематозний і гострий пієлонефрит, гнійні захворювання, карбункул нирки, ревматоїдний артрит, злоякісні пухлини, інфекційний міокардит.

IX. Підвищена потреба в залізі при вагітності і в період лактації, часті запальні процеси, не контрольоване донорство.

X.Неповноцінне харчування.

XI.Внутрішньосудинний гемоліз з гемоглобулінурією.

XII.Комбіновані причини.

Залізодефіцитна анемія завжди виникає внаслідок дії якого-небудь етіологічного фактора або декількох причин одночасно, і тому, як правило, буває вторинною.

Формування і розвиток дефіциту заліза можна умовно уявити у вигляді трьох послідовних стадій. Перша стадія - збіднення депо заліза (прелатентний дефіцит заліза). Це найбільш рання стадія, яка може бути діагностована на підставі зменшення показників запасних фондів заліза (феритину) при нормальних значеннях його концентрації в сироватці крові і гемоглобіні, підвищенні параметрів абсорбції цього металу в кишківнику (за даними радіологічних досліджень).

Друга стадія - латентний залізодефіцит без анемії. Причинами можуть бути нерегульоване донорство, крововтрати, підвищена потреба в залізі та ін. Для неї характерне значне зниження або відсутність заліза в депо, низький його вміст в плазмі (сироваткове залізо), зменшення насичення трансферина залізом з підвищенням залізов'язуючої здатності сироватки крові при нормальних параметрах концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів в периферичній крові.

Третя стадія розвитку залізодефіцитної анемії має клінічну картину анемії, яка характеризується вираженими порушеннями параметрів заліза в крові, наявністю гіпохромної мікроцитарної анемії.

Клінічна стадія залізодефіцитної анемії:

а) неускладнена форма, обумовлена:

- хронічними крововтратами (хронічна постгеморагічна форма залізодефіцитної анемії);
- підвищеною потребою в залізі (лактація, вагітність, у дітей в період активного росту і розвитку, у спортсменів при високих фізичних навантаженнях);

- недостатнім початковим рівнем заліза в організмі;
- порушенням транспорту та утилізації заліза (ензимопатії, гіпо- та атрансферинемія, аутоімунні процеси);
- недостатнім вмістом заліза в їжі.

б) ускладнена форма, обумовлена:

- анемічною гіпоксією (прояви: легкі, середні, важкі з дистрофічними змінами органів – гіпоксична міокардіодистрофія, енцефалопатія та ін.);
- сидеропенічним синдромом (прояви: психоемоційні і неврологічні порушення, спотворення смаку та нюху; дисфагія; дизуричні явища; зміни слизової травного тракту, шкіри і її придатків, склер);
- метаболічною ендогенною інтоксикацією (за даними біохімічного дослідження вмісту середніх молекулярних пептидів молочної, піровиноградної кислот, вільного гістаміну, вільного серотоніну, вільного гепарину в плазмі крові ін.).

Змішані форми залізодефіцитної анемії:

- а) диформна анемія (поєднання залізодефіцитної анемії з вітаміном В12-дефіцитною анемією);
- б) поєднання залізодефіцитної анемії з дефіцитом вітамінів В1, С, Е;
- в) поєднання залізодефіцитної анемії з дефіцитом мікроелементів;
- г) полідефіцитна анемія.

Особливості клінічної картини

Клінічні прояви анемії визначаються гіпоксичними і сидеропенічними скаргами. Останні проявляються пристрастю до лимонів, як джерела аскорбінової кислоти для підвищення всмоктування заліза або крейди, як джерела кальцію замість заліза для біохімічних клітинних енергетичних процесів. Після насичення організму залізом зазначені особливості смаку зникають. М'язова слабкість може проявитися слабкістю як скелетних м'язів («важкі» ноги), так і гладкої мускулатури (слабкість м'язів органів малого тазу, дисфагії з утрудненням ковтання). При сидеропенії має місце неспецифічний імунодефіцит (фагоцитоз), клітинного і гуморального імунітету. Тому при

залізодефіцитній анемії часто активізуються бактеріальні, вірусні інфекції, грибкові ураження шкіри, і можуть бути дебютом захворювання.

Лабораторна діагностика

Аналіз крові: низький вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів зменшено в меншій мірі, в зв'язку з чим колірний показник $<0,86$, знижена концентрація і вміст гемоглобіну в еритроциті, зменшений середній об'єм еритроцитів. Морфологічні зміни еритроцитів: гіпохромія, мікроцитоз, анізо-, пойкилоцитоз. Кістковий мозок: клітинний з переважанням еритроїдного ряду. Дозрівання клітин загальмоване на рівні базо- і поліхроматофільних еритрокаріоцитів.

Співвідношення показника вмісту заліза в сироватці (СЗ) і загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС) характеризує насичення трансферину (норма 16-50%). При залізодефіцитній анемії даний показник зменшується за рахунок зниження сироваткового заліза і збільшення загальної залізовв'язувальної здатності сироватки крові (ЗЗЗС).

Депонування заліза здійснюється білками феритином і гемосидерином. Феритинова форма зберігання заліза забезпечує його депонування, реутилізацію, а також - циркуляцію. Із неї залізо здатне активно мобілізуватися для потреб організму. У найбільших кількостях феритин міститься в макрофагах кісткового мозку, печінки, селезінці та сидеробластів. При наростанні дефіциту заліза кількість гранул феритину зменшується, аж до повного зникнення. При надлишку заліза в організмі феритин перетворюється в гемосидерин. Рівень феритину в сироватці розглядають як показник запасів заліза в організмі. Різкий ріст концентрації феритину в сироватці крові може бути ознакою гемохроматоза або посттрансфузійного гемосидероза.

Показники обміну заліза:

- низький вміст заліза в сироватці крові
(у чоловіків <13 мкмоль г / л, у жінок $<11,5$ мкмоль г / л);
- загальна залізовв'язувальна здатність сироватки крові ($> 84,6$ мкмоль г / л);
- знижений вміст феритину (<12 нг / мл).

С тупінь тяжкості залізодефіцитної анемії:

Легкий - Нв вище 100 г / л,

Середньої важкості - Нв 99-80 г / л,

Важкий - Нв менше 80 г / л.

Обстеження хворих ЗДА.

Основні методи обстежень	Захворювання і патологічні процеси, що призводять до ЗДА.
1. Рентгенологічне дослідження шлунка та кишківника, гастро-, колоно-, ректоманоскопія, дослідження кала на приховану кров з введенням мічених радіоактивним хромом еритроцитів.	-Виразка шлунку, дванадцятипалої кишки; -Варикозне розширення вен стравоходу, діафрагмальна кила; -Дивертикульоз кишечника, хвороба Крона; - Пухлини шлунка, кишківника, ПЗ; -Інфікування шлунково-кишкового тракту <i>H. pylori</i> ; -Глистяні інвазії; -Неспецифічний виразковий коліт.
2. Гінекологічне дослідження.	-Дисфункціональні кровотечі; -Гіперполіменорея; -Ендометроїоз, вагітність; -Міома матки, злоякісні пухлини.
3. ЛОР-обстеження	-Геморагічний діатез; -Хвороба Рандю-Ослера.
4. Нефрологічне дослідження, урологічне дослідження.	-Гемофілія; -Хронічний гломерулонефрит, пухлина нирки, сечокам'яна хвороба; -Внутрішньосудинний гемоліз з гемоглобулінурією.

5. Рентгенологічне дослідження легень, аналіз мокроти	-Рак легень; -Ізольований легеневий сидероз.
---	---

Диференційна діагностика

Основною ознакою залізодефіцитної анемії є гіпохромія еритроцитів зі зниженням колірного показника менше 0,87, зменшення середнього вмісту і концентрацію гемоглобіну в еритроцитах, середнього об'єму еритроцитів. Диференціальну діагностику проводять з анемією хронічних захворювань, а також з іншими типами гіпохромних анемії, при яких є порушення синтезу гемоглобіну, не обумовлені дефіцитом заліза. До них відносяться спадкові та набуті анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів вогеме (порфірії) і білків в глобіні (таласемії). На відміну від залізодефіцитної анемії, це залізонасичені анемії, частіше з нормальним або підвищеним вмістом сироваткового заліза і феритину і нормальної ОЖСС.

Показник	Залізодефіцитна анемія	“Анемія хронічних захворювань”
Рівень сироваткового заліза	↓↓	↓
Загальна залізовв'язувальна здатність сироватки	↑↑↑	↓
Вміст феритину	↓	↑↑

Примітка: ↓-знижений, ↑-підвищений

Лікування

- виявлення і усунення причини розвитку залізодефіцитної анемії;
- корекція дефіциту заліза з допомогою призначення залізовмісних препаратів для внутрішнього вживання;
- при тяжкій анемії або необхідності швидкого підняття показників вмісту гемоглобіну та еритроцитів на фоні терапії препаратами заліза призначають

еритропоетин (рекормон, Еповітан, Елобіокрин, гемакс, епрекс) до 30-40 тис. од на тиждень п/к до нормалізації аналізу крові.

Принципи лікування препаратами заліза:

- Харчове залізо не коригує дефіцит заліза.
- Уникати прийому продуктів, які зменшують всмоктування заліза (препарати кальцію, молоко, сир, танін в чаї).
- Недоцільно одночасне призначення фолієвої кислоти та вітамінів групи В, якщо немає поєднаної анемії.
- Не рекомендують приймати препарати заліза з їжею, антацидами.
- Лікування препаратів заліза протягом 12 місяців курсом після нормалізації змісту Нв в підтримуючих половинних від початкових дозах для поповнення запасів заліза в організмі;
- Парентерально препарати заліза (в/в) призначають при порушенні всмоктування при патології кишківника, загостренні виразкової хвороби, непереносимості препаратів заліза внутрішньо, необхідності швидкого насичення організму залізом (феррумлек, Венофер, суфер).

Залежно від механізму всмоктування, всі препарати заліза поділяють на:

- 1) Іонні залізовмісні (сольові полісахаридні з'єднання заліза), серед них:
 - монокомпонентні препарати заліза;
 - комбіновані препарати заліза, які містять додаткові складові частини (аскорбінова кислота, фолієва кислота, комплекси вітамінів, серин та інше).
- 2) Неіонні з'єднання, до яких відносяться препарати, представлені гідроксид полімальтозним комплексом тривалентного заліза.

Добова доза препарату повинна становити з розрахунку 2-3 мг елементарного заліза/ кг маси тіла/добу. Препарат призначають для щоденного вживання, розділяючи добову дозу на 2-3 прийоми.

Загальну дозу препарату для парентерального введення розраховують за формулою: Доза = 150*(бажаний рівень Нв - існуючий рівень Нв) + 500 мг

Препарати заліза (Гайдукова С.М., 2001)

Назва препарату	Склад препарату	Форма і загальний вміст заліза	Кількість елементарного заліза в таблетці
Ранферон-12	Фумарат заліза, фолієва кислота, аскорбінова кислота, ціанокобаламін, сульфат цинку, цитрат амонійного заліза, фолієва кислота, віт. В12	Капс., 300 мг Елікс., 5 мл 200 мг	100 мг 41 мг
Сорбіфер Дурулес	Аскорбінова кислота, Сульфат заліза	Табл., 320 мг	100 мг
Фероплект	Аскорбінова кислота, Сульфат заліза	Табл., 50 мг	10 мг
Ферроплекс	Аскорбінова кислота, Сульфат заліза	Табл., 50 мг	20%
Тардиферон-ретард	Аскорбінова кислота, Сульфат заліза, мукопротеоза	Драже, 256,3 мг	80 мг
Гіно-тардиферон	Аскорбінова кислота, Сульфат заліза, мукопротеоза, фолієва кислота	Драже, 256,3 мг	80 мг
Макрофер	Глюконат заліза, фолієва кислота	Шипучі табл., 625мг	12%
Фенюльс	Аскорбінова кислота, Сульфат заліза, нікотинамід, вітаміни групи В	Капс.	45 мг
Активферин	Сульфат заліза, D, L- серин, глюкоза, фруктоза, калію	Капс. 0,1138г Каплі, 1 мг	0,0345 г

	сорбат	- 0,0472 г	0,0098 г
Тотема	Глюконат заліза, міді, марганцю	Ампули з розчином для пиття	50 мг
Глобірон	Фумарат заліза, фолієва кислота, ціанокобаламін, піридоксин, докузат натрію	Капс., 300 мг	100 мг

В останні роки з'явилися наступні препарати:

Мальтофер	Залізо (111) полімальтозний комплекс	Капс., 357 мг	100 мг
Орофер	Гідроксид заліза (111) полімальтозний комплекс, фолієва кислота	Капс., 550мкг	100 мг
Хеферол	Фумарат заліза	Табл., 350 мг	100 мг
Феррум-лек	Гідроксид заліза полімальтозний комплекс	Табл., 100 мг	100 мг

Профілактичне призначення препаратів заліза проводиться:

- жінкам, у яких менструації рясні, протягом 6-7 днів і більше;
- вагітним після пологів і в період лактації з явним або прихованим дефіцитом заліза;
- постійним донорам після здачі крові до 2-х тижнів, обмежити здачу крові жінкам до 1-2 разів на рік, чоловікам - до 2-3 разів.

У терапії анемії хронічних захворювань (при ХНН печінкового або ниркового походження, при пухлинах, хронічних системних запальних процесах) показано призначення еритропоетину.

При виявленні інфікування *H. vacter*, перш за все, необхідно провести його ерадикацію за стандартними схемами терапії. Без цього терапія препаратами заліза мало ефективна і ефект не стійкий.

Зразки клінічних діагнозів

1. Залізодефіцитна постгеморагічна анемія середнього ступеня тяжкості. Леоміома тіла матки, метрорагії.
2. Залізодефіцитна анемія легкого ступеня тяжкості. Ранній хлороз.

Анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів і гема (сидероахрестичні)

МКХ-10: Д64

Для порушень синтезу порфіринів і гема характерні: гіпохромна анемія, високий вміст заліза в організмі, гемосидероз органів. Спадкові анемії цього типу зустрічаються порівняно рідко, переважно у чоловіків. Набуті форми зазвичай обумовлені інтоксикацією, частіше свинцевою. Синтез порфіринів порушується так само при дефіциті в організмі вітаміну В6.

Спадкові форми

У 1945р. Cooley описав братів з овалоцитозом, вираженою гіпохромією еритроцитів і високим вмістом заліза сироватки в 5 поколіннях. У 1949р. Mills і Lucia повідомили про двох братів з гіпохромною залізо-рефрактерною анемією. У одного з них на розтині виявлено гемосидероз органів. У 1957р. Neilmeyer і співавт. опублікували дані про двох братів з гіпохромною анемією, у яких при дослідженні кісткового мозку були виявлені в значній кількості сидеробласти. Neilmeyer вперше висунув поняття “сидероахрестична анемія”. Neilmeyer пов'язував її зі зниженням активності ферментів, що беруть участь в синтезі гема. Головним при цій хворобі є порушення утворення порфіринів, а не використання заліза.

Патогенез

Спадкове порушення синтезу порфіринів частіше зустрічається у чоловіків, так як успадкування зчеплене з Х-хромосомою. Рідше зустрічається інша форма хвороби, що успадковується аутосомно - рецесивно; вона може

спостерігатися у жінок. Порушення утворення протопорфірину обумовлює неможливість зв'язування заліза і внаслідок цього накопичення його в організмі. Якщо залізо надходить переважно в печінку, розвивається картина її цирозу; при відкладенні заліза в підшлунковій залозі виникає цукровий діабет. Накопичення заліза в яечках призводить до розвитку євнухоїдизму, в надниркових залозах - до надниркової недостатності. Відкладення заліза в м'язі серця викликає недостатність кровообігу.

Клініка

Клінічні прояви хвороби залежать від вираженості анемії. Скарги зазвичай зводяться до слабкості, підвищеної стомлюваності. У хворих з дитинства виявляється помірна гіпохромна анемія. З роками ступінь малокрів'я зазвичай збільшується. З'являються клінічні ознаки надмірного відкладення заліза в організмі. Може розвинути виражена м'язова слабкість, іноді виявляються ознаки цукрового діабету, у частини хворих визначаються болі в животі, неприємні відчуття в області правого підребер'я, у деяких хворих - скарги на задишку, набряк ніг, серцебиття. При об'єктивному дослідженні у частини хворих виявляється темне забарвлення шкіри, печінка збільшена, рідко пальпується селезінка.

Лабораторна діагностика

В юності анемія в більшості випадків буває порівняно невелика - 80-90 г/л, проте поступово вміст гемоглобіну знижується до 50 - 60г/л. Вміст ретикулоцитів у хворих зазвичай нормальне або кілька зменшене. Вміст лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарна формула нормальні до тих пір, поки не розвиваються важкі зміни з боку печінки. Еритроцити в мазку різко гіпохромні, виявляється невелика мішенеподібність, відзначається анізоцитоз, поїкілоцитоз.

В кістковому мозку відзначається різке подразнення червоного паростка, збільшення кількості базофільних еритрокаріоцитів і зменшення кількості гемоглобінізованих форм. При спеціальному забарвленні виявляється велика кількість сидеробластів, гранули заліза кільцем оточують ядро. Таке

розташування заліза пов'язане з тим, що при недостатньому включенні заліза в молекулу гема метал відкладається в мітохондріях, яке розташовується навколо ядра і де в нормі відбувається синтез гема з протопорфірину і заліза. Можливо, що надлишок заліза в мітохондріях призводить до роз'єднання між окисненням і фосфорилуванням, а це обумовлює внутрішньокісткову загибель еритрокаріоцитів і неефективний еритропоез з анемією в крові.

Вміст заліза сироватки значно підвищено. Насичення трансферину у більшості хворих майже 100%.

Після внутрішньо м'язового введення 500 мг десферала у хворих з порушенням синтезу порфіринів виводиться 5-10 мг заліза на добу при нормі 0,6-1,3 мг / добу.

У частини хворих на анемію, пов'язану з порушенням синтезу порфіринів, виявляється підвищення вмісту цукру крові, пов'язане з відкладенням заліза в підшлунковій залозі. Зміст уропорфіріна еритроцитів зазвичай нормальне. В інших випадках буває знижений вміст як протопорфірину, так і копропорфірину еритроцитів, а також може бути знижений вміст попередників порфобіліногену і d-амінолевулінової кислоти. Вміст порфіринів і їх попередників в сечі залишається нормальним. Іноді в діагностиці допомагає дослідження біосинтезу порфіринів *in vitro* з d-амінолевулінової кислоти.

У деяких хворих, особливо у жінок, які страждають цією формою хвороби, порушений не синтез порфіринів з d-амінолевулінової кислоти, а синтез d-амінолевулінової кислоти.

Набуті форми порфірії

Свинцеве отруєння

Свинцеве отруєння настає в тих випадках, коли свинець проникає в організм у вигляді розчинної солі. Воно спостерігається найчастіше у тих хто, має контакт зі свинцем на виробництві. Побутове отруєння свинцем може спостерігатися при вживанні їжі із глиняного посуду кустарного виробництва.

Для поліпшення зовнішнього вигляду посуду, появи блиску кустарі нерідко вводять до складу глазурі свинцевий сурик або глет. Якщо в такому

глиняному посуді знаходяться кислі продукти і органічні кислоти утворюють розчинні солі зі свинцем, іони свинцю проникають в продукти, які зберігаються в посуді. Це призводить до розвитку свинцевого отруєння.

Для легкого свинцевого отруєння характерні астенія, головний біль, запаморочення, зниження пам'яті, поганий сон, болі в кінцівках. Більш важке отруєння призводить до виражених розладів нервової системи: насамперед характерний синдром рухового поліневриту, при якому уражаються переважно розгиначі кистей і пальців рук, рідше - згиначі; можуть виникати тетрапарези. Іноді розвиваються чутливі розлади: з'являються болі в кінцівках, болючість по ходу нервів. У важких випадках розвиваються ознаки енцефалопатії, відзначається ністагм, дизартрія, тремор. Зрідка у дітей розвивається картина набряку мозку, кома, бувають епілептиформні судоми. Для важкого свинцевого отруєння характерно підвищення артеріального тиску, іноді до високих цифр. Ураження шлунково-кишкового тракту може бути і при нетяжкому отруєнні свинцем. Воно виражається в різкому зниженні апетиту. У важких випадках виникають свинцеві коліки, які характеризуються різкими болями в животі, запором, які не підлягають ніякій терапії. У цей період нерідко спостерігається субфебрильна температура.

Для свинцевого отруєння вважається характерним своєрідний вид хворого: землистий, блідість з сіруватим відтінком, пов'язана як з анемією, так і спазмом судин і відкладенням в шкірі порфіринів. Нерідко виявляється свинцева облямівка на яснах, що представляє вузьку смугу лілового кольору, в основному у передніх зубів по краю ясен.

Було встановлено, що поява в сечі великої кількості порфіринів при свинцевому отруєнні - наслідок порушення синтезу гема. Свинець блокує сульфгідрильні групи в активних центрах двох ферментів, які беруть участь в синтезі гема: дегідрази d- амінолевулінової кислоти гемсинтетази. В результаті цього в сечі накопичується d-амінолевулінова кислота, а в еритроцитах - протопорфирин. Вміст заліза збільшується в зв'язку з порушенням освіти гема. Звідси зрозуміло, що анемія у хворих носить гіпохромний характер.

У патогенезі анемії при свинцевому отруєнні мають значення, по всій ймовірності, також і інші механізми. При свинцевому отруєнні дещо знижена швидкість біосинтезу глобіну, особливо α -ланцюга. Це також сприяє гіпохромному характеру анемії. Є ознаки підвищеного гемолізу, пов'язаного з порушенням як мембрани еритроцитів, так і активності деяких ферментів. Було встановлено, що свинець фіксується на мембрані еритроцитів, порушуючи активність Na-, K- залежною АТФ-ази, що призводить до зниження концентрації калію в еритроциті і вкорочення життя еритроцита. При свинцевому отруєнні знижується кількість НАД і НАДФ. Базофільно-пунктировані еритроцити містять залишки мітохондрій. Поразка нервової системи при свинцевому отруєнні також пов'язана з порушенням синтезу гема в нервовій клітині і з порушенням утворення АТФ в ній.

Анемії, пов'язані з підвищеним споживанням вітаміну В6.

Добова залежність людини у вітаміні В6 рівна 1мг легко покривається за рахунок харчових речовин і біосинтезу вітаміну в кишечнику. Дефіцит вітаміну В6 виникає вкрай рідко - лише у грудних дітей, знаходяться на штучному вигодовуванні, або при станах, супроводжуються підвищеною потребою у вітаміні. Підвищене споживання вітаміну В6 спостерігається при застосуванні препаратів групи ізонікотинової кислоти. Швидше за все, анемія розвивається у осіб, у яких є порушення синтезу порфіринів чи утворення піридоксальфосфата. У хворих є легка латентна форма анемії, яка пов'язана з порушенням синтезу порфіринів, яка проявляється лише після впливу ліків, практично нешкідлива у здорових осіб.

Диференційна діагностика

Про порушення синтезу порфіринів можна думати у випадках гіпохромної анемії у чоловіків з високим вмістом заліза сироватки. Це може мати місце при таласеміях, які зустрічаються в декілька разів частіше, ніж порфіринова хвороба. При таласеміях, як і при анемії, пов'язаної з порушенням синтезу порфіринів, виявляються ознаки неефективного еритропоезу, мішеневидні еритроцити, базофільна пунктація еритроцитів. Однак, для таласемії більш

характерно збільшення розмірів селезінки; вміст заліза сироватки при таласемії, як правило, висока як при порфіріях. Для порфірії більш характерні сидеробласти з кільцевим розташуванням заліза. Допомагає в діагностиці визначення вмісту порфіринів еритроцитів і дослідження біосинтезу порфіринів *in vitro* і d-аминолевулінової кислоти. При цьому необхідно досліджувати вміст фетального гемоглобіну і гемоглобіну A₂ для виключення β-таласемії. Слід звернути увагу на характер успадкування: для таласемії характерний домінуючий тип спадкування, тобто гетерозиготна таласемія виявляється в різних поколіннях сім'ї, тоді як для анемії, пов'язаної з порушенням синтезу порфіринів, характерне успадкування, зчеплене з X-хромосою.

Низький колірний показник з високим вмістом заліза спостерігається при набутих порушеннях синтезу порфіринів, в частності при свинцевому отруєнні. При свинцевому отруєнні виявляються ознаки, як і при спадковому порушенні синтезу порфіринів. Однак, при свинцевому отруєнні виявляється ураження нервової системи. Часто бувають болі в животі. Відсутнє збільшення розмірів селезінки, іноді спостерігається при спадковому порушенні синтезу порфіринів. З біохімічних ознак для свинцевого отруєння характерне підвищення вмісту в сечі d-аминолевулінової кислоти і копропорфірина, в еритроцитах підвищення вмісту протопорфірину. При спадковому дефекті синтезу порфіринів вміст d-аміно-левулінової кислоти і копропорфірина сечі нормальний, вміст протопорфірина в еритроцитах знижений, а не збільшений. Крім того, при свинцевому отруєнні в сечі виявляється збільшена кількість свинцю, особливо після введення комплексона.

Диференційний діагноз доводиться проводити з усіма захворюваннями, при яких в організмі має місце надлишок заліза. До них в першу чергу відноситься гемохроматоз - спадкове захворювання, при якому в організмі визначається великий надлишок заліза, пов'язаний з порушенням обмеження всмоктування заліза з їжі. При гемохроматозі у хворих не спостерігається

анемія. Утилізація заліза, утворення гемоглобіну при гемохроматозі не страждають. В кістковому мозку немає характерних кільцевих сидеробластів.

Високий вміст заліза виявляється при захворюваннях, при яких звужений червоний паросток, - при парціальній червоноклітинної аплазії (ПЧА). При цьому захворюванні виявлені антитіла в сироватці, які спрямовані проти антигену, наявного на поверхні еритрокаріоцитів, але відсутнього на поверхні еритроцитів і інших формених елементів крові і кісткового мозку.

Результатом знищення кістковомозкових еритрокаріоцитів є відсутність або різке зниження еритрокаріоцитів в кістковому мозку, важка анемія з повним або майже повною відсутністю ретикулоцитів при зберіганню нейтропоезе і тромбоцитопоезе. Через різке обмеження еритропоезу і внаслідок частих гемотрансфузій в організмі накопичується надлишок заліза, яке відкладається у всіх органах і викликає картину гемосидероза, що нагадує ту, яка спостерігається при порушенні синтеза порфірінов. Відрізняє їх один від одного колірний показник - нормальний при парціальній червонокліткової аплазії і різко знижений при порушенні синтезу порфіринів. При останній формі вміст ретикулоцитів периферичної крові нормальний або злегка підвищений, вміст еритрокаріоцитів кісткового мозку різко підвищений. При парціальній червонокліткової аплазії зміст ретикулоцитів різко знижений і в кістковому мозку надзвичайно мало еритрокаріоцитів. Допомогає в діагностиці виявлення антитіл, характерних для парціальної червонокліткової аплазії.

Високий вміст заліза виявляється при апластичному синдромі будь-якого генезу. Відмінності в еритропоезі ті ж, що і при ПЧА. На додаток, для аплазії характерно різке зниження рівня нейтрофілів і тромбоцитів, зниження кількості мегакаріоцитів в кістковому мозку, наявність великої кількості жиру в трепанаті. При порушенні синтезу порфіринів вміст нейтрофілів і тромбоцитів нормальний або злегка знижений, в кістковому мозку достатній або збільшена кількість мегакаріоцитів, кількість жиру в кістковому мозку не зменшена, а збільшена.

Диференціальний діагноз свинцевого отруєння проводять насамперед із залізодефіцитною анемією, а болі в животі при цьому дають підставу помилково припускати крововтрату зі шлунково-кишкового тракту в зв'язку з виразкою або пухлиною шлунка або кишківника. Наявність базофільної пунктації в еритроцитах, мішенеподібність, високий вміст заліза сироватки, ознаки підвищеного гемолізу, симптоми вираженої астенії або поліневриту дають підставу думати про свинцеве отруєння.

Диференційний діагноз доводиться також проводити і з різними формами гемолітичних анемій, так як при свинцевій інтоксикації має місце підвищення вмісту ретикулоцитів, роздратування червоного паростка кісткового мозку, інколи невелике підвищення рівня білірубіну. При свинцевому отруєнні буває позитивною пряма проба Кумбса, що, очевидно, пов'язано з опосередкованим впливом свинцю на мембрану еритроцитів.

Зрідка при тяжкому ступені свинцевої інтоксикації в сечі виявляється гемосидерин, що при наявності гіпохромії еритроцитів дає підставу ставити помилковий діагноз хвороби Маркіафави - Мікеле або гемолізінової форми аутоімунної гемолітичної анемії (проба Хема).

Свинцеву інтоксикацію доводиться диференціювати від гострої переміжної порфірії, для якої характерні поліневрит, іноді тетраплегія, болі в животі, червоний колір сечі, підвищення вмісту копропорфірина в сечі. Однак на відміну від свинцевої інтоксикації при гострій переміжній порфірії не буває гіпохромної анемії з високим вмістом заліза і базофільної пунктації еритроцитів. В сечі при гострій переміжній порфірії виявляється перш за все збільшення вмісту порфобіліногена, в значно меншій мірі d-аминолевулінової кислоти, тоді як при отруєнні свинцем виявляється в першу чергу збільшення вмісту d- амінолевулінової кислоти, а вміст порфобіліногена буває нормальним або збільшується незначно. Реакція Ерліха з сечею на порфобіліноген завжди позитивна при гострій переміжній порфірії і негативна при свинцевому отруєнні. Іноді при поєднанні болю в животі, гіпохромної анемії і неврологічних розладах помилково ставлять діагноз рака шлунка з метастазами в хребет.

Клінічні приклади

Клінічний приклад 1. Хвора Н., 45р, спрямована в стаціонар зі скаргами на різку слабкість, втрату пам'яті, болю в області серця, періодичну жовтушність, болі в кінцівках. Були запідозрені залізодефіцитна анемія і уповільнений ревмокардит. Анемія виявлена незадовго до надходження в клініку (гемоглобін 70 г / л, еритроцитів 3,0 Т г / л, колірний показник 0,7; ретикулоцити 3,8%). В мазку крові - виражена гіпохромія, базофільна пунктація еритроцитів. Вміст заліза сироватки підвищено. При дослідженні сечі - вміст d-аміно-левулінової кислоти підвищено в 20 разів у порівнянні з верхньою межею норми. Вміст порфобіліногена сечі нормальний, копропорфіріна - підвищено в 20 разів, вміст уропорфіріна нормальний. Дослідження біосинтезу порфіринів з d-амінолевулінової кислоти показало різке зниження синтезу, що характерно для свинцевого отруєння. У сечі виявлено значний вміст свинцю, який збільшився після введення комплексона тетацин кальцію. Після лікування комплексом стан хворої значно покращився, нормалізувався рівень гемоглобіну; вміст порфіринів в сечі і біосинтез порфіринів з d-амінолевулінової кислоти нормалізувалися. Джерелом отруєння виявився глиняний горщик кустарного виробництва, в якому хвора солила огірки.

Клінічний приклад 2. Хворий І., 16р. Захворювання почалося з сильних болів у животі; проведена апендектомія, але змін у відростку не виявлено. Пізніше була виявлена анемія з ретикулоцитозом, тромбоцитопенією, лейкопенією, різке роздратування червоного кісткового мозку. Запідозрена аутоімунна цитопенія. Проба Кумбса негативна. Проводилось лікування преднізолоном, гемотрансфузіями. раптово хворий втратив свідомість; відзначені багаторазова блювота, збудження, судоми, спазм артерій і вен сітківки. Через 7 днів хворого вдалося вивести з важкого стану. Аналіз крові: Нв 60-90 г / л, ретикулоцит. 8,8%; кол. показник 0,65-0,8. Білірубін 15,4-32,5 мкмоль г / л за рахунок непрямого. У сечі тричі виявлений гемосидерин. Вміст вільного гемоглобіну плазми підвищено, як і сироваткового заліза. Негативна сахарозна проба дозволила виключити хворобу Маркіафави - Мікеле. Вміст

d-амінолевуленової кислоти в сечі виявився збільшеним у 60 раз. Екскреція свинцю з сечею різко підвищена. Застосування комплексона призвело до лікування. Виявилось, що у хлопчика був шматок свинцю, з якого він протягом року плавив фігурки. Після «плавки» не завжди мив руки.

Клінічний приклад 3. Хворий 35 років. В юності була виявлена легка анемія, з 26 років вміст гемоглобіну знижено до 80 г / л; еритроцити 4,8 Т г / л, кольоровий показник 0,5. Хворий неодноразово лікувався препаратами заліза безрезультатно. Часто проводилися гемотрансфузії. Вміст гемоглобіну підвищувався до 90-100 г / л, проте не стійко. При надходженні в гематологічну клініку аналіз крові: Нв 70 г / л, ер. 4,23 Т г / л, кольоровий показник 0,5, ретикулоцити 1,2%. В мазках - виражена гіпохромія. Визначаються мішенеподібні еритроцити. Підвищені сироватки, що містять залізо, загальна залізовв'язуюча здатність. Вміст непрямого білірубіну 18,5 мкмоль г / л. У костному мозку виражене роздратування червоного паростка, різко збільшена кількість сидеробластів з кільцевим розташуванням феритину навколо ядра. Вміст у сечі d-амінолевуленової кислоти, порфобіліногена, уропорфірину і копропорфірину в межах норми. Вміст копропорфіріна еритроцитів різко збільшено, протопорфірина різко знижено. Дослідження біосинтезу порфіринів із d- амінолевуленової кислоти показало нормальний синтез уропорфіріна і копропорфіріна, але знижений синтез протопорфірину. Вміст фетального гемоглобіну і гемоглобіну А2 нормальний. Батьки хворого, його брат і дочка здорові. Хворому був поставлений діагноз: спадкова анемія, пов'язана з порушенням синтезу порфіринів; призначено лікування вітаміном В6 (5 мл 6% розчину). На 7-й день від початку лікування у хворого спостерігалось підвищення змісту ретикулоцитів до 21%. Вміст гемоглобіну підвищився до 116 г / л. Таким чином, у хворого зі спадковою анемією, пов'язаної з порушенням синтезу порфіринів, якому тривалий час не ставився правильний діагноз, ступінь зниження гемоглобіну був не дуже різко виражений. Було отримано чіткий терапевтичний ефект при призначенні вітаміну В6 і піридоксальфосфата, хоча гіпохромія еритроцитів залишилася і після лікування.

Лікування

Лікування спадкової анемії, пов'язаної з порушенням активності ферментів, які беруть участь в синтезі порфіринів, має починатися зі спроби отримати ремісію, використовуючи вітамін В6. Мова йде не про дефіцит вітаміну В6 в організмі, а про активацію ферментативної реакції під впливом надлишку коферменту вітаміну В6 - піридоксальфосфата. Слід зазначити, що не у всіх хворих зі спадковим порушенням синтезу порфіринів вітамін В6 надає ефект. Майже у половини хворих з цим захворюванням він неефективний. Дози вітаміну В6 для лікування даної хвороби повинні бути великими (по 5-8 мл 6% розчину на добу). Більший ефект, ніж вітамін В6, надає піридоксальфосфат - кофермент вітаміну В6. Він випускається у вигляді таблеток по 20 мг і в ампулах по 10 мг. Цей препарат вводять по 30-40 мг на добу внутрішньом'язово або дають всередину по 4-6 таблеток на добу. Ефект настає швидше, ніж від вітаміну В6. Крім того, у деяких хворих вітамін В6 неефективний, а піридоксальфосфат виявляється високо ефективним.

Для виведення заліза з організму необхідно тривало застосовувати десферал по 500 мг на добу. Доцільно 3-6 разів на рік призначати місячні курси лікування десфералом.

Лікування свинцевого отруєння полягає у виведенні свинцю з тканин за допомогою різних комплексонів. Найбільше застосування знайшов тетацин кальцію (натрій-кальцієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти). Цей препарат вводять крапельно або струменево по 20 мл 10% розчину в день. Після триразового введення необхідна 3-4-денна перерва, а потім триразове введення препарату повторюють. У більшості випадків три курси тетацину кальцію виліковують свинцеве отруєння.

Певний ефект по відношенню до неврологічної симптоматики надає аденозинмонофосфат (препарати Аден, фосфаден). Застосування АМФ у хворих свинцевим отруєнням з поліневритом може певним чином впливати на швидкість відновлення рухів в кінцівках.

При нападу порфірії найдоцільніше розпочати лікування геміном (нормосанг) у дозі 3 мг/кг (макс. 250 мг/добу) в/в кожні 12 год в продовж до днів. Клінічне покращення, зазвичай, спостерігається після 2–4 інфузій. Препарат має здатність блокувати дію ферменту синтази дельта-амінолевулінової кислоти. Цей фермент відіграє ключову роль у процесах утворення порфіринів. Нормосанг усуває недостатність гема, тим самим викликаючи зниження інтенсивності синтезу порфіринів, а також різних речовин-попередників гема, що мають токсичність.

Якщо діагноз сумнівний або немає у наявності геміну, терапію слід почати з в/в інфузією 10 % глюкози (макс. 500 г/добу). Таким чином може ліквідуватися легкий напад (слабкий біль, без паралічів і гіпонатріємії).

Анемії, зумовлені порушенням синтезу ДНК і РНК (мегалобластна - вітамін В 12 (фолієва) дефіцитна)

МКХ-10: D51 (МКХ- 10: D52)

Вітамін В12 (фолієвої) дефіцитної анемії - група анемій, при яких спостерігається порушення синтезу ДНК і РНК, що призводить до порушення кровотворення, появи в кістковому мозку мегалобластів, до руйнування еритрокаріоцитів у кістковому мозку, неефективності кровотворення з вкороченою тривалістю життя еритроцитів та інших ядерних клітин (гемоліз і цитоліз гранулоцитів, тромбоцитів), зниженню кількості еритроцитів і в меншій мірі гемоглобіну, лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенія цитопенії, а також до змін деяких органів і систем (нервової системи, системи травлення).

Класифікація В12- (фолієво) - дефіцитних анемій [А.І. Воробйов,1985]

Вітамін В12-дефіцитні анемії

- I. Екзогенний дефіцит вітаміну В12 (дефіцит вітаміну в продуктах харчування - молоко, яйця, печінка).
- II. Дефіцит вітаміну В12 внаслідок ендогенних факторів.
 1. Порушення секреції внутрішнього чинника Касла (хворі після резекції шлунка, гастрит типу А).

2. Ураження тонкої кишки (порушення всмоктування комплексу вітаміну В12 - внутрішній фактор).
3. Конкурентне поглинання великої кількості вітаміну В12 в кишківнику: целиакія, синдром «сліпої петлі», множинних дивертикульоз тонкої кишки, дифіллоботріоз.
4. Хвороба Аддісон-Бірмера (аутоімунне захворювання, обумовлене наявністю антитіл проти внутрішнього фактора або обволокуючих клітин дна шлунка).

III. Спадкові форми В12 (фолієвої) дефіцитної анемії (виявляють в дитинстві):

1. Спадкове порушення секреції внутрішнього чинника Касла.
2. Синдром Імерслунд-Гресбека.
3. Спадковий дефіцит транскобаламіна II.

Фолієво - дефіцитні анемії

I. Екзогенний дефіцит фолієвої кислоти:

1. Дефіцит у наслідок недостатнього харчування (мале вживання зелені). Так як фолати в достатній кількості містяться в дріжджах, печінці, м'ясі та інших продуктах, при збалансованому харчуванні ймовірність виникнення захворювання дуже незначна.
2. Підвищена потреба організму (вагітність - запасів фолієвої кислоти в організмі при припиненні її засвоєння на 4 міс, вітаміну В12 - на 4 роки).
3. Тривалий прийом медикаментів - антагоністів фолієвої кислоти (Протитуберкульозні препарати, метотрексат, деякі антидепресанти)

II. Дефіцит фолієвої кислоти внаслідок ендогенних факторів.

1. Особи, які перенесли резекцію тонкої кишки.
2. Спру
3. Целиакія
4. Синдром «сліпої петлі», ентерити.
5. Особи, які довго приймають дифенілгідантоїн, фенобарбітал, хіміопрепарати.

6. Хворі на алкоголізм.
 7. Підвищена потреба організму в період вагітності або прискореного зростання.
 8. У новонароджених при вигодовуванні порошковим або козячим молоком.
- III. Спадкове порушення транспорту фолієвої кислоти через слизову тонкої кишки.

Клініка

- Початок поступовий. При анемії середнього ступеня тяжкості спостерігається тахікардія, непритомність, миготіння «мушок» перед очима, печіння кінчика язика, зниження апетиту.
- Ураження шлунково-кишкового тракту - глосит, відчуття печіння язика, слизової оболонки рота і прямої кишки, особливо після гострої і солоної їжі. Язик інтенсивно рожевий, сосочки згладжені (гунтеровскій язик), «лакований» з ділянками запалення. На ФГДС атрофічний гастрит.
- Неврологічні порушення, тому що вітамін В12 необхідний для синтезу мієліну нервів. При важких формах анемії приєднуються парестезії, невпевненість в ногах під час ходьби. Такий симптомокомплекс називається фунікулярним мієлозом. Неврологічні порушення можуть проявлятися поліневритом з приєднанням надалі (при відсутності лікування) порушеннями функції спинного мозку, порушеннями тактильної і температурної чутливості.
- Підвищення температури за відсутності інфекції при гемолізі неповноцінних еритроцитів. Шкірні покриви лимонно-жовтого кольору, суб'єктеричність склер, при вираженому гемолізі - сплено-, гепатомегалія.

Найбільш інформативні методи дослідження патологічних станів, що ведуть до В12 фолієво-дефіцитних анемії

<i>Патологічні процеси і захворювання</i>	<i>Основні методи дослідження</i>
Пухлина шлунка (В12 -дефіцит).	Рентгенологічне дослідження шлунка, гастродіоскопія, біопсія шлунка.
Гастректомія, атрофічний гастрит (В12 наявність в анамнезі операцій і	

-дефіцит). Синдром «сліпої кишки», дивертикули тонкої кишки (фолієвої-дефіцит).	резекцій шлунка, резекції тонкої кишки, рентгенологічні та ендоскопічне дослідження.
Глистяні інвазії (В12 -дефіцит).	Гельментозное дослідження.
Спру з діареєю, хронічні панкреатити з диспепсією (фолієвої-дефіцит).	Дослідження нейтрального жиру в калі.
Хронічні гепатити, цирози печінки (В 12, фолієвої-дефіцит).	Функціональні дослідження печінки, біопсія печінки.
Хвороба Аддісона-Бірмера.	Дослідження шлункового соку, гастродіоскопія, неврологічне дослідження.

Лабораторні ознаки

- В аналізі крові анемія макроцитарна, гіперхромна, якщо діаметр клітин перевищує 8,5 мкм, MCV більше 100-110 фл., такі клітини називають макроцитами. Мегалоцити мають середній діаметр більше, ніж 11-12 мкм, відсутнє просвітлення в центрі клітини. У більшості еритроцитів визначаються залишки ядра (тільця Жоллі, кільця Кебота).
- В аналізі крові спостерігаються часто лейкопенія, тромбоцитопенія в результаті їх передчасного цитолізу, як неповноцінних через повільне дозрівання ядер, характерна полісегментація ядер нейтрофілів.
- Кількість ретикулоцитів спочатку понижена, ретикулоцитарний криз через 5 днів лікування.
- Кістковий мозок гіперклітинний з переважанням клітин еритроїдного ряду, в основному базофільних його елементів, тобто відбувається затримка дозрівання ядер на стадії базофільних і поліхроматофільних клітин - «Синій кістковий мозок». Зустрічаються мегалобласти (мегалобластичний тип кровотворення), що підтверджує порушення еритропоезу в результаті дефіциту вітаміну В12.
- Сироватка крові: підвищення концентрації білірубіну за рахунок непрямой

фракції, заліза, феритину, як наслідок внутрішньоклітинного гемолізу.

- Рівні фолієвої кислоти або ціанокобаламіну, при відповідних дефіцитах, в сироватці крові знижені.

Слід зазначити, що стернальну пункцію необхідно провести до призначення ціанокобаламіна та фолієвої кислоти (одна ін'єкція ціанокобаламіна призводить до повної трансформації мегалобластного типу еритропоезу в нормобластний протягом 24 годин, тому дослідження пунктата кісткового мозку після введення ціанокобаламіну буде неінформативним).

Лікування В12-дефіцитної анемії

Парентеральне введення ціанокобаламін в дозах, що забезпечують задоволення добової потреби і подвоєння запасів депо. Схеми введення вітаміну В12: - 500 мкг в / м щоденно протягом 2-х тижнів, потім 1 раз на тиждень до нормалізації показників червоної крові, після чого переходять на введення 1 раз на місяць протягом усього життя.

- При наявності вираженої неврологічної симптоматики необхідне введення ціанокобаламіну в дозі на 50% вищу протягом першого півроку.

- Трансфузії концентрату еритроцитів застосовують при вкрай важких випадках при наявності серцево-судинної недостатності, обумовленої гіпоксією.

- При гемолізі проводиться дезінтоксикаційна терапія (реосорбілакт, глутаргін, глюкоза з аскорбіновою кислотою, реамберін в / в крапельно), при тяжкому ступені гемолізу зі сплено-, гепатомегалією призначаються кортикостероїди (30-60 мг / добу).

Лікування фолієводефіцитної анемії

Назначається фолієва кислота 5 мг 3 рази на день 4 - 5 тижнів, якщо причина дефіциту фолієвої кислоти не стійка. Якщо вона постійна, повторювати курси 3-4 рази на рік. При вагітності або грудному вигодовуванні призначається така ж доза препарату до нормалізації показників периферичної крові. Надалі слід рекомендувати фолієву кислоту в підтримуючій дозі (1 мг / добу) до припинення лактації.

При одночасному дефіциті вітамінів фолієву кислоту призначають через тиждень - два після лікування вітаміном В12, щоб уникнути розвитку фунікулярного мієлоза. При одночасному призначенні вітамінів можливе конкурентне використання вітаміна В12 (при підвищенні концентрації фолієвої кислоти) в обкраданні процесів синтезу мієліну.

При правильно поставленому діагнозі та адекватному лікуванні прогноз при мегалобласних анеміях позитивний.

Зразки клінічних діагнозів

1. Мегалобластна (В12-дефіцитна) анемія важкого ступеня, целиакія.
2. Вітамін В12-дефіцитна агастральна анемія, рецидив, середнього ступеня тяжкості.

(Гіпо) апластичні анемії

МКХ-10: D61.3

Апластична анемія характеризується глибоким пригніченням кісткового кровотворення (аплазія або гіпоплазія), зниженням швидкості проліферації і затримкою дозрівання формених елементів крові, порушенням функції мікрооточення в результаті чого розвивається анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, що зумовлюють основні ознаки захворювання.

Етіологія придбанної апластичної анемії в більшості випадків пацієнтів не відома. Причиною розвитку недостатності кровотворення можуть бути різні фактори, що надають шкідливу дію:

- медикаменти - бензол, солі золота, нестероїдні протизапальні препарати та ін. медикаменти і хімічні речовини;
- іонізуюча радіація;
- віруси (Epstein-Barr, вірус гепатитів В і С, парвовірус В19, Нiv).

Фактори, що ушкоджують можуть надавати токсичну дію на гемопоетичні клітини або клітини строми безпосередньо через імунологічні механізми.

Класифікація апластичних анемії

1. Первинні або ідіопатичні апластичні анемії, нез'ясованої етіології (87%).
2. Вторинні апластичні анемії, придбані із встановленою етіологією (13%):
 - поствірусні постгепатитні(6%),
 - інфікування вірусом Епштейна-Барра та ін.,
 - ідіосинкразійні (медикаментозні),
 - мієлотоксичні (акцидентальна),
 - на тлі пароксизмальної нічної гемоглобінурія (ПНГ),
 - після трансплантації печінки з приводу фульмінантного гепатиту,
 - після впливу хімічних і фізичних агентів.
3. Вроджені (спадкові) апластичні анемії:
 - анемія Фанконі,
 - спадковий дискератоз,
 - синдром Швахмана-Даймона,
 - амегакаріоцитарна тромбоцитопенія,
 - ретикулярний дисгенез,
 - некласифікована сімейна апластична анемія.

Виділяють три ступені тяжкості апластичної анемії:

- важка форма - кількість гранулоцитів $\leq 0,5 \text{ог / л}$, тромбоцитів $\leq 20,0 \text{ог / л}$, ретикулоцитів $\leq 1\%$; клітинної кісткового мозку $\leq 30\%$;
- середньої тяжкості - відсутність 1 або 2 критеріїв важкої форми;
- легка форма характеризується гіпоплазією кісткового мозку.

Клініко-лабораторні дані:

Клініка:

- виражена блідість шкірних покривів і слизових оболонок,
- виразки на слизовій оболонці рота, язиці, носоглотці (некротичний синдром за рахунок агранулоцитозу),
- гіпоксичний синдром (задишка, серцебиття),
- інфекційно-запальні ускладнення, пов'язані з імунодефіцитом на тлі лейко-, гранулоцитопенії,
- геморагічний синдром, пов'язаний з тромбоцитопенією (кровоточивість

слизових, крововиливи на шкірі).

- В аналізі крові: важка анемія нормохромна або злегка макроцитарна, помірний анізоцитоз і пойкилоцитоз, кількість ретикулоцитів різко знижений, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, тяжка гранулоцитопенія, відносний лімфоцитоз;
- Кістковий мозок: гіпоклітинність з відносним лімфоцитозом при класичному типі придбанної апластичної анемії.
- Час кровотечі помірно подовжений.
- Концентрація сироваткового заліза підвищена.
- Імунні порушення: аутоантитіла до клітин крові і кісткового мозку, ауто- і алосенсибілізації у 35% хворих, пригнічення фагоцитарної реакції нейтрофілів, зниження вмісту CD4 + (хелперів) і підвищення рівня CD8 + (супресорів) лімфоцитів.
- Трепанбіопсія: переважає жировий кістковий мозок над нормальним кровотворенням, зустрічаються плазматичні клітини, лімфоцити, число мегакаріоцитів значно знижене або вони взагалі відсутні. У важких випадках клітини можуть бути відсутні.
- Цитогенетичні дослідження: наявність хромосомних аберацій виключають апластичну анемію.

Диференційна діагностика

Для придбаних апластичних анемії перш за все необхідно з'ясування причини аплазії: первинна (ідіопатична) або вторинна (в результаті дії токсичного чинника, аутоімунна), що визначає тактику ведення пацієнта.

Диференційна діагностика проводиться з іншими хворобами, перебіг яких супроводжується панцитопенією (мієлодиспластичний синдром, пароксизмальна нічна гемоглобінурія ПНГ). Основним методом для цього є дослідження кісткового мозку - цитологія (стернальна пункція), гістологія (трепанбіопсія). При підозрі на ПНГ проводять тест Хема.

При мієлодиспластичному синдромі в кістковому мозку виявляють ознаки дисплазії кровотворення, частіше з підвищеною клітинною, омолодженням

гранулоцитарного паростка, без відносного лімфоцитозу, є цитогенетичні пошкодження.

Лікування

- гемокомпонентна терапія (еритроцитарна маса, відмиті еритроцити, тромбоконцентрат, свіжозаморожена плазма).
- Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.
- Імуносупресивна терапія (АЛГ / АТГ - антилімфоцитарна/ антитімоцитарний глобулін, циклоспорин А).
- Гемопоетичні ростові фактори (колоніє стимулюючі гранулоцитарні, курс Г-КСФ в дозі 5 мг / кг / добу).
- Високі дози глюкокортикоїдних гормонів, циклофосфаміду.

Терапевтична тактика пацієнтів з апластичною анемією залежить від ступеня тяжкості захворювання і їх віку. Для пацієнтів молодше 20 років з тяжкою та середньою формою тяжкості, які мають родинного донора, сумісного по ситемі HLA, оптимальною є трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин. Цей метод дозволяє домогтися 5-річного виживання у 72% хворих. Пацієнтам, які не мають родинного донора і старших за віком призначається супресивна терапія.

Найбільш раціональний курс АЛГ/АТГ - 15-20 мг / кг / добу внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів. Частота позитивних відповідей від 30 до 70% хворих. Циклоспорин призначають в дозі 10-15 мг / кг / добу, а пізніше переходять на дозу 5 мг / кг / добу до 12 місяців і більше). Ефект настає тільки через 3-6 місяців від початку терапії. На монотерапію циклоспорином відповідає приблизно 50% хворих на апластичну анемію.

Для імуносупресії призначають високі дози метилпреднізолону -20 мг / кг / добу 4-5 днів з постійним зниженням дози. Ремісія може наступити у 40% пацієнтів. З метою імуносупресії використовують також циклофосфамід у високих дозах: 45 мг / кг / добу - 4 дня.

Важливе значення має супровідна терапія. З метою попередження септичних ускладнень призначають антибіотики широкого спектра дії або два

антибіотики (неоміцин і колістин, або ципрофлоксацин, можливе призначення фосфоміцину). Профілактику грибкової інфекції проводять оральним амфотерицином, флуконазолом. Профілактику вірусної інфекції проводять ацикловіром.

ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ

Це група захворювань, що супроводжуються зменшенням тривалості життя еритроцитів. Підвищене руйнування (гемоліз) еритроцитів зазвичай супроводжується збільшенням непрямого білірубіну в сироватці крові і підвищеним виділенням продуктів катаболізму гемоглобіну з сечею та калом. Анемія розвивається лише в тому випадку, якщо компенсаторні можливості еритропоезу відстають від швидкості руйнування еритроцитів. За патогенетичним ознаками виділяють дві основні групи гемолітичних анемій.

1. Спадкові гемолітичні анемії, обумовлені біохімічним дефектом мембрани, ферментних систем еритроцитів, структури гемоглобіну або його синтезу.

2. Придбані гемолітичні анемії, що зустрічаються в більшості випадків, крім хвороби Маркіафави-Мікелі, обумовленої наявністю поза еритроцитарних факторів, що викликають руйнування нормальних еритроцитів.

Клінічно важливо розрізняти дві групи гемолітичних анемій, в залежності від місця гемолізу: внутрішньоклітинний, що відбувається в клітинах фагоцитарної системи (секвестраційний гемоліз), і внутрішньосудинний, що спостерігається в судинному руслі за участю комплекменту (комплементарний гемоліз). Обидві групи відрізняються за клінічними проявами, перебігом та терапевтичною тактикою.

МЕМБРАНОПАТІЇ. СПАДКОВИЙ СФЕРОЦИТОЗ **МКБ-10: D58**

Спадковий сфероцитоз (ССц) (хвороба Мінковського-Шоффара) - генетичне захворювання, що супроводжується внутрішньоклітинним (в макрофагах селезінки і печінки) гемолізом різної інтенсивності, зниженням осмотичної резистентності еритроцитів, сфероцитозом, спленомегалією і жовтяницею.

Етіологія

Аутосомно-домінантне успадкування. Підвищена деструкція еритроцитів є результатом дефіциту або патології одного або декількох білків мембрани еритроцитів.

Патофізіологія

При дефіциті спектрини відбувається втрата ліпідів в мембрані еритроцитів. Активний транспорт натрію з еритроцитів компенсаторно підвищується, але відносний надлишок Na^+ в середині клітин призводить до підвищеного накопичення в них води і зміни форми еритроцитів (вони стають круглими - сфероцити). Зменшення площі еритроцита і ущільнення цитоплазми сприяють порушенню здатності їх до деформації із зниженням еластичності мембрани при проходженні клітин через селезінкові синуси. При кожному проходженні їх через селезінку еритроцити піддаються впливу ряду несприятливих факторів. При цьому відбувається втрата частини мембрани еритроцита, края її з'єднуються, еритроцит знову надходить у кров'яне русло. Втрата частини оболонки і поверхні клітини призводить до поступового зменшення еритроцита (мікросфероцити). При досягненні певних змін в структурі оболонки еритроцитів вони поглинаються макрофагами селезінки.

Клінічна картина

Для ССц характерна клінічна тріада:

- жовтяниця,
- спленомегалія,
- анемія різного ступеня важкості, частіше нормохромна.

Симптоми і клінічні прояви ССц дуже варіабельні і залежать від тяжкості анемії та віку, при якому вони вперше з'явилися. В окремих випадках спадкова

сфероцитарна анемія може бути відсутньою внаслідок компенсаторного підвищення продукції еритроцитів в КМ після масової клітинної деструкції. Анемія зазвичай помірна. Жовтяниця найбільш виражена у новонароджених. Характерно, що жовтяниця є перемежуючою і пов'язана з нездужанням, впливом холоду, емоційним стресом, вагітністю, вірусною інфекцією. При відсутності провокуючих чинників жовтяниця у хворих може не спостерігатися. У 75-80% хворих спостерігається значне збільшення розмірів селезінки. Розміри печінки і її функція зазвичай часто порушені.

Ускладнення

Апластичні кризи внаслідок парвовірусної інфекції викликають транзиторну ретикулоцитопенію і падіння гематокриту (Ht). Жовчнокам'яна хвороба розвивається приблизно у 50% хворих. Рецидивуючі дерматити і виразки шкіри спостерігаються у деяких хворих після спленектомії. Підвищення запасів заліза розвивається в результаті гемолізу і частих трансфузій і іноді викликає важкі ускладнення (гемохроматоз). Якщо захворювання має клінічні прояви з дитячого віку, то спостерігаються деформації скелета: квадратний череп, високе ньюбо, вкорочення мізинців.

Лабораторні зміни

Ступінь анемії варіює залежно від тяжкості захворювання. Повністю компенсована анемія спостерігається у 25% хворих. В аналізі крові MCH і MCV, колірний показник частіше нормальні, але можуть бути і підвищеними або зниженими при гемоглобіноурії. MCHC підвищений приблизно у 50% хворих. Виражений ретикулоцитоз спостерігається практично у всіх хворих. Кількість лейкоцитів і тромбоцитів нормальне, підвищується після спленектомії.

У мазках крові окремі еритроцити виглядають як мікросфероцити - еритроцити менших, ніж в нормі, розмірів без центрального просвітлення, гіперхромні, як результат клітинної дегідратації (мал. 1).



Мал. 1 Нормальний двояковогнутий еритроцит і «мікро»-сфероцит

Підвищена деструкція еритроцитів при ССц призводить до збільшення концентрацій сироваткової ЛДГ, загального і непрямого білірубину, зниження вмісту сироваткового гаптоглобіну і підвищенню концентрації уробіліногену в сечі.

Характерним є зниження осмотичної резистентності еритроцитів: еритроцити швидко гемолізуються в гіпотонічному розчині хлориду натрію. Проба Кумбса, що виявляє антитіла до незмінених еритроцитів – негативна, на відміну від придбаної аутоімунної анемії.

Клінічні форми спадкового сфероцитоза в залежності від важкості перебігу

	Форма			
	Прихована (латентная)	Легка	Типічна (середнього ступеня важкості)	Тяжка
Час діагностики	Випадкове виявлення	У середньому віці, під час вагітності	В юнацькому віці	В дитячому віці
Жовтуха	–	–/+	+/- інтермітуюча	+ постійна
Спленомегалія	–/+	+/-	+	++
Анемія (Hb)	– Hb N	– Hb N	± переміжна	+ постійна
Осмотична резистентність еритроцитів	↓	↓	↓	↓↓
Білірубін	N	N или незначно ↑	↑ помірно	↑↑
Гемолітичні кризи	–	При інфекціях (parvovirus-B 19)	+ рідко	++ часто

Необхідність проведення гемотрансфузій	–	– рідко	+ інколи при кризах	++ залежність від трансфузій
Пігментні конкременти жовчного міхура	–/+	+/-	+/-	+ рання поява
Хронічні виразки гомілок	–	–	–	+/-
Перебіг	Симптоми гемолізу відсутні	Субклінічний гемоліз	Переміжний, середньої важкості	Загрозливий, затримка росту скелета та статевого розвитку

Диференціальна діагностика

Диференціальна діагностика ССц проводиться з анеміями різного генезу: залізодефіцитна, хронічних хвороб, порушення синтезу порфіринів, таласемія, гемоглобінопатії, інші гемолітичні анемії (спадкові овалоцитоз, ензимопатії, імунні гемолітичні); а також з хворобами печінки і жовчовихідних шляхів (синдром Жильбера, механічна жовтяниця).

При імунному гемолізі і присутності нестабільного гемоглобіну (Hb) в еритроцитах при гемоглобінопатіях в мазках крові також можуть бути присутні сфероцити, як і у хворих зі збільшеною селезінкою з різної причини. Однак, при спадковому сфероцитозе сфероцити є однорідними і обумовлюють підвищення показника МСНС (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті).

Спадковий сфероцитоз слід виключати в осіб з випадково виявленою спленоменгалією і при жовчнокам'яній хворобі в молодому віці. Діагноз ССц може бути замаскований у хворих з обструктивною жовтяницею, при якій еритроцити внаслідок накопичення холестерину і фосфоліпідів, можуть знову відновлювати нормальну морфологію. Дефіцит заліза у хворих ССц також може сприяти нормалізації форми і осмотичної резистентності еритроцитів, але тривалість життя еритроцитів залишається зниженою. Синдром Жильбера може

бути виключений при дослідженні форми еритроцитів і їх осмотичної резистентності.

Основні диференціально-діагностичні ознаки спадкового мікросфероцитоза і деяких захворювань

Захворювання	Спадковість	Вміст білірубіна	Збільшення печінки	Збільшення селезінки	Осмотична резистентність еритроцитів	Вміст ретикулцитів	Вміст сироваткового заліза
Спадковий сфероцитоз	Є	Збільшення прямого	Завжди	Постійно	Зниження	Збільшення	Помірно збільшено
Хронічний гепатит	Відсутня	Збільшення прямого	Завжди	Не постійно	Норма	Норма	Норма
Железо-дефіцитна анемія	Є	Норма	Інколи помірно	Відсутня	Норма	Норма	Знижено
Гостра постгеморрагічна анемія	Відсутня	Норма	Відсутня	Відсутня	Норма	Збільшення	Норма

Лікування

Основним методом лікування ССц залишається спленектомія, яка призводить до припинення або значного ослаблення гемолізу. Оптимізація показань до спленектомії повинна ґрунтуватись на клінічній класифікації форм ССц, ступені анемізації і необхідності у гемотрансфузіях, наявності ускладнень з боку жовчних шляхів та віку хворого.

Хворі з латентною та легкою формою без ускладнень не потребують хірургічного лікування, а тільки спостереження гематолога. У пацієнтів з помірним гемолізом (середньої тяжкості) показана спленектомія, термін якої може бути встановлений індивідуально з урахуванням ускладнень, а у жінок і можливої

вагітності. Абсолютним показанням до спленектомії є тяжка форма ССц.

Важливим фактором при встановленні показань до спленектомії при ССц, є вік хворого. Особливо небезпечним щодо ризику інфекційних ускладнень внаслідок незрілості імунної і фільтраційної функції селезінки вважається вік до 6 років. Тому навіть при дуже тяжкому гемолізі з анемією $<50-60$ г/л і трансфузійною залежністю не рекомендують спленектомію до віку 6 років, а до 3 років вона абсолютно протипоказана. У цьому віці, за необхідності, анемію треба коригувати гемотрансфузіями. У дітей при типовій і, особливо, легкій формі ССц спленектомію краще відкласти до юнацького віку. Для профілактики постспленектомічної інфекції всім пацієнтам перед спленектомією (за 10-14 днів) необхідно провести імунізацію полівалентною вакциною проти капсульних бактерій.

Наявність калькульозу жовчного міхура є показанням для одночасного проведення спленектомії та холецистектомії, проте у хворих в яких відсутні гострі запальні зміни в стінці жовчного міхура, прохідною міхуровою протокою із нечисельними пігментними каменями доцільним є виконання органозберігальної операції холецистолітотомії. Операційні втручання у хворих на ССц відкритим чи лапароскопічним способом повинні проводитися в спеціалізованих гематологічних установах.

Симптоматичне лікування полягає у застосуванні трансфузій концентрату еритроцитів при значній анемізації хворого ($Hb < 80$ г/л) та, особливо, при апластичних кризах. Частота гемотрансфузій визначається тяжкістю перебігу ССц (табл.) індивідуально залежно від рівня Hb . Хворим на ССц для підтримання гемопоезу необхідно призначати фолієву кислоту у денній дозі

0,002-0,005 протягом місяця 3-4 рази на рік. Препарати кортикостероїдів при ССц неефективні і тому протипоказані.

Під час гемолітичного кризу призначають дезінтоксикаційну і гепатопротекторну терапію: в / в крапельне введення аскорбінової кислоти на 5% глюкозі, глутаргін, реосорбілакт, реамберин, в / в або в / м введення тіотриазоліну.

Критерії результату лікування:

- відсутність анемії та жовтяниці;
- ступінь нормалізації показників червоної крові (концентрації Hb, кількості еритроцитів, відсотка ретикулоцитів), рівня білірубіну;
- відсутність гемолітичних криз та інфекційних ускладнень;
- тривалість періоду непрацездатності;
- оцінка пацієнтом якості життя.

Контроль стану хворого

Після виписки із стаціонару хворий повинен знаходитися під диспансерним наглядом у гематолога до 5 років з моніторингом аспленічного стану та корекцією його ускладнень. Ревакцинація проти капсульних бактерій проводиться через 5 років.

ФЕРМЕНТОПАТІЇ

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

МКБ-10: D55

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (Г-6-ФДГ) каталізує початковий етап в пентозофосфатному шляху гліколізу. Головною функцією пентозофосфатного шляху є перетворення нікотинамід аденін динуклеотид фосфату (НАДФ) в НАДФН. Для перетворення окисованого глутатиона в відновлену форму необхідний НАДФН. Редукований глутатион виконує функцію детоксикації перекису водороду в органічні сполуки.

Патогенез гемолізу еритроцитів

Механізм руйнування еритроцитів, дефіцитних за Г-6-ФДГ, до теперішнього часу повністю неясний і, можливо, має відмінності при різних гемолітичних синдромах. Дефіцитні за Г-6-ФДГ клітини обмежені в своїй здатності генерувати НАДФН і потім утворювати редуцировану форму глутатиона, яка необхідна для зменшення вмісту перекису водню і вільних радикалів, що виникають при функціонуванні клітини. Кисневий «вибух», що виникає внаслідок надлишку перекису водню та інших форм активованого кисню, веде до денатурації білка, який прикріплюється до мембрани еритроцита (тільца Гейнца) і сприяє зміні як форми, так і структури мембрани еритроцита. При проходженні еритроцитів через печінку і селезінку тільца Гейнца разом з частиною клітинної мембрани «відщипуються» макрофагами.

Клінічна картина

Клінічна маніфестація спадкового дефіциту ферменту еритроцитів складається з епізодів внутрішньо судинного гемолізу після впливу оксидантів або інфекції; хронічної гемолітичної анемії (спадкова несфероцитарна анемія); гострого гемолізу після вживання бобів («фавізм»); метгемоглобінопатії; жовтяниці у новонароджених.

Лабораторна діагностика

Еритроцити при ферментному дефіциті мають нормальну морфологію при відсутності гемолізу. Тільца Гейнца з'являються в ранній стадії лікарсько-індукованого гемолізу у хворих з дефіцитом Г-6-ФДГ. Сфероцитоз і фрагментація еритроцитів спостерігаються при тяжкому перебігу захворювання. При гемолізі завжди спостерігається підвищення вільного гемоглобіну в сироватці крові, гемоглобінурія, рідше збільшення концентрації сироваткового непрямого білірубину, зниження рівня гаптоглобіну, підвищення активності сироваткової ЛДГ. Лейкопенія спостерігається у хворих зі спленомегалією.

Діагноз

Заснований на виявленні дефіциту ферментів. Рекомендовано дослідити активність Г-6-ФДГ і піруваткінази, потім застосувати ізопропаноловий тест для

виявлення нестабільного Нв. Скринінгові тести для виявлення дефіциту Г-6-ФДГ більш кращі для гомозиготних за Г-6-ФДГ чоловіків.

Діагноз може бути утруднений під час гемолітичного кризу при дефіциті Г-6-ФДГ внаслідок того, що молоді еритроцити мають більш високий рівень Г-6-ФДГ. Корисним для діагностики захворювання є обстеження членів сім'ї хворого. Необхідно проводити повторне обстеження хворого після зменшення ступеня гемолізу. Присутність базофільної пунктації еритроцитів передбачає свинцеве отруєння або дефіцит піримідин-5'-нуклеотидази.

Лікування

Пацієнтам з дефіцитом Г-6-ФДГ необхідно запобігти отримання «оксидантних» лікарських препаратів (сульфаніламідів, протималярійні препарати, сульфони, аналгетики, хімічні речовини, нітрофурану).

Трансфузії еритроцитної маси (краще відмитих еритроцитів) призначаються тільки у випадках важкого дефіциту ферменту (фавізм).

Необхідні заходи, спрямовані на поліпшення діурезу при гемоглобінурії для поліпшення периферичного кровообігу, профілактики анурії і гострої ниркової недостатності. Новородженим показані обмінні трансфузії крові. Спленектомія проводиться при тяжкому перебігу захворювання з функціональними порушеннями. Якщо необхідна холецистектомія, одночасно повинна бути проведена спленектомія.

Глюкокортикоїди не показані з-за її неефективності.

При частих кризах показано призначення фолієвої кислоти. Препарати заліза призначають тільки при наявності дефіциту заліза за рівнем феритину крові.

Анемії, обумовлені порушенням структури або синтезу гемоглобіну (Гемоглобінопатії, таласемії)

МКБ-10: Д57

У даній групі гемолітичних анемії виділяють анемії, викликані зміною первинної структури поліпептидних ланцюгів, що приводить до порушення

стабільності і функції гемоглобіна (гемоглобінопатії з наявністю аномального гемоглобіну), і анемії, зумовлені порушеннями синтезу однієї або кількох поліпептидних ланцюгів глобіну (таласемії).

Серповидно-клітинна анемія (СКА)

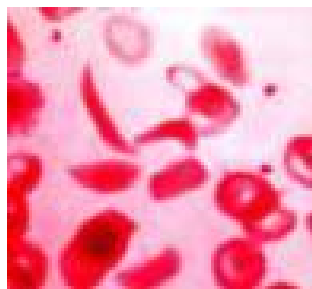
відноситься до якісних гемоглобінопатій і більш поширена у жителів тропічної Африки, рідше вона зустрічається в країнах Середземномор'я, Близького і Середнього Сходу, в Південній Америці. Важливо відзначити, що вона зустрічається переважно в регіонах, несприятливих на малярію. Якісні зміни гемоглобіну полягають у тому, що в положенні β -ланцюга глютамінова кислота замінена на валін. Розвиток анемії обумовлено носієм патологічного Hb, що змінює структуру в умовах гіпоксії.

Біохімічна основа

Серповидна мутація - заміщення тиміну на аденін в 6 кодоні β -гена (GAG-GTG), внаслідок чого закодований валін заміщується глютаміном в 6 позиції β -ланцюга. Це невелика зміна в структурі викликає глибокі порушення молекулярної стабільності і розчинності гемоглобіну. Тенденція деоксігеномізованого HbS піддаватися поляризації лежить в основі численних проявів серповидноклітинного синдрому.

Патогенез

Патогенез гемолізу складний. Вважають, що в умовах кислого середовища в молекулі HbS відбувається зміна негативного заряду на нейтральний, оскільки валін має нейтральну реакцію, а глютамінова кислота - кислу. При цьому розчинність гемоглобіну знижується, утворюються гідрофобні зв'язки між залишками валіна, а молекули патологічного HbS кристалізуються, що призводить до утворення серповидної форми еритроцита (мал. 1).



Мал. 1. Серповидні еритроцити при СКА

Патологічний гемоглобін отримав назву від слова «sickle» - серп. HbS менш розчинний, ніж нормальний, і в умовах гіпоксії випадає в осад. Частина деформованих еритроцитів змінюється необоротно і передчасно руйнується фагоцитами. Циркулюючи в крові, серповидні еритроцити склеюються між собою, особливо в дрібних судинах, утворюючи тромби і порушуючи кровообіг. Поява в цих умовах гіпоксії сприяє утворенню нових серповидних еритроцитів - розвивається свого роду порочне коло, результатом якого є стаз і тромбоз в різних органах, в т.ч. в селезінці, яка поступово атрофується після гіпертрофії.

Клініка

У частині випадків спостерігається безсимптомне носійство HbS, коли його концентрація в еритроцитах становить не більше 20-45%. В звичайних умовах гемоліз не розвивається, спровокувати його можуть лише особливі ситуації, наприклад політ на літаках або підводне плавання, коли виникає гіпоксія. Різке зменшення розчинності HbS в умовах гіпоксії призводить до деформації еритроцитів, підвищенню в'язкості крові, судинного стазу і, в кінцевому рахунку, тканинному пошкодженню, внутрішньо судинного гемолізу, ДВС-синдрому.

Ступінь тяжкості анемії залежить від концентрації HbS в еритроциті: чим вона більше, тим яскравіше і важче симптоматика. Крім того, в еритроцитах можуть бути присутні й інші патологічні гемоглобіни: HbF, HbD, HbC і ін. Іноді серповидноклітинна анемія поєднується з таласемією, для якої характерні мішенеподібні еритроцити. При цьому, клінічні прояви можуть зменшуватися або, навпаки, наростати.

У первісному періоді хвороби уражається переважно кісткова система: з'являється припухлість суглобів, кісток, а також біль за рахунок тромбозу судин, що їх живлять (мал. 2). Можливий асептичний некроз головки стегнової кістки з приєднанням надалі інфекції і остеомієліту. Гемолітичні кризи розвиваються зазвичай після перенесених інфекцій, мають регенераторний або гіпорегенераторний характер і є основною причиною смерті цих хворих.



Мал. 2. Схема наслідування СКА і ураження судин пальців і кістей рук

В окремих випадках спостерігається секвестраційний криз за рахунок депонування крові в селезінці і печінці, який виражається больовим абдомінальним синдромом за рахунок швидкого збільшення цих органів і супроводжується колапсом. При цьому, гемоліз може бути відсутнім. Зустрічається легеневий інфаркти у зв'язку з порушенням мікроциркуляції на рівні легневих судин.

У другому періоді перебігу хвороби має місце постійний симптом - гемолітична анемія. В трубчастих кістках розвивається гіперплазія кісткового мозку (в них відбувається активне кровотворення, як компенсаторна реакція на гемоліз), що супроводжується характерними змінами скелета: тонкі кінцівки, викривлений хребет, баштовий череп з виступами в області чола і тім'яної кістки. Гепато- і спленомегалія розвиваються за рахунок активації в них еритропоезу, а також вторинного гемохроматозу і тромбозу; у частини хворих формується жовчнокам'яна хвороба. Гемосидероз серцевого м'яза призводить до серцевої недостатності, а гемосидероз печінки, підшлункової залози - до цирозу печінки і цукрового діабету.

Тромбоз судин нирок протікає з гематурією і подальшої нирковою недостатністю. Неврологічна симптоматика обумовлена інсультом, паралічем черепних нервів і ін. Характерні трофічні виразки на нижніх кінцівках. Більшість хворих з важкою формою серповидноклітинної анемії гине протягом 5 років, а які пережили цей термін, вступають в третій період, який характеризується ознаками різко вираженою гемолітичної анемії.

Селезінка у них зазвичай не прощупується, так як повторні інфаркти призводять до її зморщування - аутоспленектомії. Печінка залишається збільшеною, нерівномірно ущільненою, а часті інфекції приймають нерідко септичний перебіг.

Гематологічні зміни - концентрація гемоглобіну знижується (менше 80 г / л) і в середньому становить 50 г / л, особливо під час гемолітичного кризу. Анемія нормохромна, регенераторна; ретикулоцитоз - 5-15%. Зустрічаються еритроцити з тільцями Жолли. Кількість лейкоцитів в період кризи підвищено до 20×10^9 / л. В кістковому мозку спостерігається гіперплазія еритроїдного паростка.

Таким чином, клініка серповидноклітинової анемії характеризується полісимптомністю: жовтяницею шкірних покривів, гіпоксичним синдромом, гепатоспленомегалією, деформацією скелета, повторними тромбозами органів; з гематологічних симптомів: нормохромною анемією регенераторного характеру з серповидними еритроцитами, які виникають при спеціальних пробах, гіпербілірубінемією за рахунок вільної фракції. Належність людини до певної етнічної групи дає підставу запідозрити це захворювання і почати цілеспрямоване обстеження для підтвердження або виключення цієї анемії.

Лабораторна діагностика

Для виявлення серповидних еритроцитів проводять спеціальну пробу: краплю крові покривають склом, герметизують, для чого края скла змащують вазеліном; через кілька хвилин парціальний тиск кисню в краплі крові під склом знижується і еритроцити приймають серповидну форму. Більш інформативний є електрофорез гемоглобіну. У гомозигот основну масу становить HbS, HbA відсутній, зміст HbF підвищений; у гетерозигот при електрофорезі поряд з HbS виявляють HbA. У крові підвищений вміст вільної фракції білірубіну, збільшений вміст сироваткового заліза; осмотична резистентність еритроцитів підвищена.

Лікування

При гострих больових кризах середнього ступеня тяжкості в амбулаторних умовах призначають ненаркотичні анальгетики, не стероїдних

протизапальних препаратів (НПЗП - ібупрофен, парацетамол). При гострих больових кризах в стаціонарних умовах використовують парентерально наркотичні анальгетики. Слід якомога швидше знизити дозу наркотичного анальгетика, а потім перейти на прийом ненаркотичних або НПЗП.

Необхідно враховувати можливість розвитку дегідратації організму і ацидозу тканин, що потребує трансфузії сольових розчинів та дезінтоксикаційної терапії.

При розвитку інфекції до отримання результатів бактеріологічного дослідження слід призначити антибіотик, активний щодо *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*. Підтримуюча терапія - трансфузії відмитих або розморожених еритроцитів, а також антикоагулянтів, дезагрегантів, препаратів для поліпшення судинного кровотоку. Проводять трансплантацію кісткового мозку.

ТАЛАСЕМІЇ

МКБ-10: Д56

Таласемії – це спадкові захворювання, викликані делецією генів, що кодують синтез гемоглобіну, при цьому має місце порушення синтезу одного з ланцюгів глобіну.

Геногеографія таласемій

У зв'язку з тим, що гомозиготна таласемія призводить до ранньої смерті, популяційні дослідження поширення таласемії можуть спиратися лише на виявлення гетерозиготних носіїв патології.

Найбільш широко поширена в світі β -таласемія; вона спостерігається в країнах Середземномор'я, серед народів Південно-Східної Азії, Африки, на островах Тихого океану. У різних районах Італії вона виявляється від 7 до 15% серед населення. Широко поширена таласемія серед жителів Греції, арабських країн, в Таїланді, Китаї. Значне число хворих таласемією виявлено серед іспанців, португальців. У країнах колишнього СРСР значно поширена таласемія в Азербайджані, Грузії, Середньої Азії. Випадки гетерозиготної β -таласемії

zareєстровані серед росіян, українців, євреїв, вірмен, узбеків. α -таласемія виявляється серед жителів Нігерії, у афроамериканців, в Італії, Греції, Таїланді. Гемоглобінопатія H - одна з форм α -таласемії - виявлена серед італійців, індусів, китайців.

Історія

Вперше таласемія була описана в 1925 році американськими педіатрами Cooley і Lee. Її називають на честь автора хвороба Кулі. Вони спостерігали 5 дітей із сімей італійців-емігрантів. У дітей виявлялися ознаки важкої гіпохромної анемії, значне збільшення розмірів селезінки і печінки, кісткові зміни, підвищення осмотичної резистентності еритроцитів. Термін «таласемія» (від грецьких слів *talassa* - море і *aima* - кров) був вперше запропонований в 1936 р. Whipple і Bradford. Хворобу Кулі стали називати великою таласемією (*thalassaemia major*). Вперше думка про те, що таласемія - це наслідок порушення синтезу глобіну, була висловлена в 1957 р. Itano. Надалі було показано, що таласемія - це не одна хвороба, а група різних захворювань, загальним для яких є порушення синтезу ланцюгів глобіну.

В даний час не викликає сумнівів, що хвороба Кулі - це гомозиготна таласемія, успадкована від обох батьків, тоді як існує гетерозиготна таласемія, успадкована від одного з батьків, що має легкий перебіг (*thalassaemia minor*).

Патогенез

У нормі молекула глобіну складається з 2 пар поліпептидних ланцюгів. У людського плода переважає фетальний Hb F, що включає дві α -ланцюга і дві γ -ланцюга (α_2 і γ_2). Поступово він заміщається гемоглобіном дорослого типу Hb A, який не однорідний і поділяється на Hb A1 (97%), до складу якого входять по дві альфа і бета ланцюга (α_2 і β_2), і Hb A2 (3%), що складається з двох альфа і двох дельта ланцюгів (α_2 і δ_2).

При таласемії одна з ланцюгів глобіну може синтезуватися в малій кількості або синтез ланцюга може повністю бути відсутнім. У нормі синтез ланцюгів глобіну повністю збалансований, вільних ланцюгів глобіну не буває. Порушений синтез однієї з ланцюгів глобіну призводить до порушення балансу,

і ланцюг, який виробляється у великій кількості, випадає в осад, з чим пов'язана велика частина клінічних проявів таласемії.

Порушення синтезу β -ланцюга глобіну зустрічається найбільш часто. Таласемія, при якій порушується синтез β -ланцюга глобіну, називається β -таласемією; при α -таласемії порушується синтез α -ланцюга. Були також описані випадки, при якій порушений синтез δ -ланцюга, і $\beta\delta$ -таласемії, при якій має місце порушення синтезу як β , так і δ -ланцюга глобіну. При гемоглобінопатії H делеція стосується трьох з чотирьох алелей α -ланцюга.

У патогенезі клінічних проявів таласемій основне значення надається виявленню надмірної кількості ланцюга глобіну. Вони нестабільні в розчині, агрегують і випадають в осад. За допомогою електронного мікроскопа надлишкові α -ланцюга виявляються, як в ядрі, так і в цитоплазмі еритрокаріоцитів і ретикулоцитів. Еритрокаріоцити гинуть в кістковому мозку, а це призводить до порушення співвідношення між різко роздратованим червоним паростком кісткового мозку і невеликим підвищенням рівня ретикулоцитів. Загибель еритрокаріоцитів кісткового мозку і в меншій мірі ретикулоцитів і еритроцитів в селезінці призводить при гомозиготній формі до вираженого недокрив'я. При цьому, в селезінці і печінці виявляються вогнища червоного кровотворення. Надмірне кровотворення призводить до деформацій кісток, виражена гіпоксія - до порушення розвитку дитини.

У деяких хворих гомозиготною таласемією немає важких ознак хвороби. Анемія у них не так різко виражена, вони можуть жити без постійних гемотрансфузій. Хвороба клінічно у них розцінюється не як *thalassemia major*, а як *thalassemia intermedia*. На думку Bank, у цих осіб є підвищена здатність до руйнування надлишкових ланцюгів глобіну, що призводить до зниження рівня руйнування еритрокаріоцитів. У той же час, були виявлені хворі гетерозиготної β -таласемії з більш тяжким клінічним перебігом. У цих хворих виявляються нерідко в осаді надлишки α -ланцюгів.

При α -таласемії в разі повної відсутності синтезу α -ланцюга і в зв'язку з цим повної відсутності гемоглобіну A1, A2 і F настає водянка плода, пов'язана з

важкою аноксією. Надлишок β -ланцюгів при α -таласемії здатний утворювати гемоглобін, що складається з чотирьох β -ланцюгів, - гемоглобін H. Клітини, що містять гемоглобін H, дуже легко видаляються з циркуляції селезінкою. Анемія при гемоглобінопатії H обумовлена, як гемолізом периферичних еритроцитів, так і недостатнім синтезом гемоглобіну.

Гемоглобінопатія Bart - тетрамер гамма-ланцюга. Описано також спадкове персистування фетального H γ , очевидно, за рахунок посиленого синтезу гамма-ланцюга. Існує гемоглобінопатія Lepore, для якої характерним є утворення аномальної ланцюга, що складається з фрагментів β - і δ -ланцюга.

Клініка

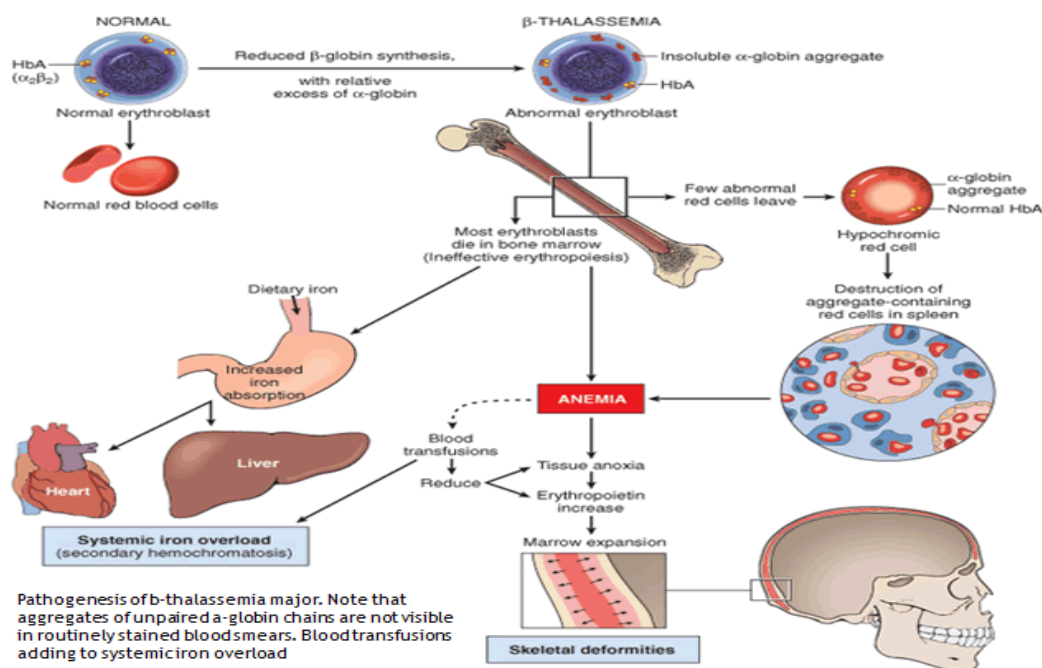
Гомозиготна β -таласемія

При гомозиготній β -таласемії (thalassaemia major) клінічні прояви хвороби відзначаються до кінця першого або рідше другого року життя дитини. Протягом перших місяців життя стан дитини цілком задовільний, виявляється помірна анемія, але далеко не завжди можна вирішити питання, успадкував дитина хвороба від одного або обох батьків. Характерні ознаки: збільшення розмірів селезінки, желтушність і сіруватий відтінок шкіри і слизових оболонок, виражена блідість. Різка гіперплазія кровотворного кісткового мозку призводить до порушень скелета: майже чотирикутний череп, трохи сплюснена перенісся, виступаючі вилиці, звуження очних щілин. Рентгенологічно виявляється потовщення губчастого шару кісток склепіння черепа, поперечна смугастість на зовнішньої платівці лобової і тім'яної кістки. Діти фізично розвиваються погано, у них знижена опірність до різних інфекцій.

Виділяють три ступені тяжкості гомозиготної таласемії: важку, при якій хворі гинуть протягом першого року життя; середньої тяжкості, при якій діти доживають до 5-8 років; м'якшу форму, при якій хворі доживають до дорослого стану. Надмірне відкладення заліза призводить до розвитку цирозу печінки, цукрового діабету, недорозвинення вторинних статевих ознак, кардіосклерозу.

Гетерозиготна β -таласемія

Гетерозиготна β -таласемія - результат наслідування хвороби лише від одного з батьків (мал. 3). Хвороба може протікати іноді безсимптомно, частіше дає різко виражені клінічні прояви. Скарги хворих зводяться до підвищеної стомлюваності, слабкості, зниження працездатності, особливо у випадках, коли хворий займається фізичною працею. При огляді іноді звертає на себе увагу невелика блідість хворого, зрідка легка іктеричність шкіри та склер. Помірне збільшення розмірів селезінки - частий симптом гетерозиготної β -таласемії. Іноді збільшується печінка.



Мал. 3. Патогенез β -таласемії

α -Таласемія

Синтез α -ланцюга глобіну на відміну від синтезу β -ланцюга контролюється двома парами цілком ймовірно нерівнозначних генів (4 алелями). Тому можливо багато різних варіантів α -таласемії. У разі повної відсутності α -ланцюгів, при гомозиготному порушенні функції всіх чотирьох алелей у плода не може бути фетального гемоглобіну і плід нежиттєздатний. При ураженні одного або двох алелей має місце легка анемія. Клінічні прояви α -таласемії з ураженням двох алелей, ймовірно, залежать від того, які з двох

алелей вражені. Симптоми майже повністю повторюють клінічну картину гетерозиготної β -таласемії. Нерідко при цьому виявляється збільшення розмірів селезінки, рідше печінки.

Гемоглобінопатія H - один з варіантів α -таласемії. Вона була описана в 1955 р. Rigas. Для цієї форми таласемії характерно порівняно нетяжкий перебіг хвороби, незначне збільшення розмірів селезінки, печінки, невелика жовтяниця за рахунок збільшення непрямого білірубіну, анемія різного ступеня, але частіше за все вміст гемоглобіну не нижче 70-80 г / л.

Діагностика

Для гомозиготної β -таласемії вміст гемоглобіну знижується до 30-50 г / л. Виявляється виражена гіпохромія еритроцитів. Кольоровий показник 0,5 і нижче. Зміст ретикулоцитів підвищено, однак ступінь роздратування червоного паростка набагато вище зазвичай. Вміст заліза сироватки найчастіше підвищено, але може бути в межах верхньої норми. В кістковому мозку вміст сидеробластів збільшено. Морфологічно еритроцити гіпохромні, різко виражений анізоцитоз, часто виявляється значна їх мішеневідність, базофільна пунктація в них. Осмотична резистентність еритроцитів зазвичай підвищена. Характерно підвищення рівня білірубіну за рахунок непрямого. За допомогою ^{51}Cr виявляється зкорочення тривалості життя еритроцитів. Десфераловий тест дозволяє виявити підвищення вмісту заліза в запасах. Діагноз може бути легко підтверджений дослідженням вмісту фетального гемоглобіну в еритроцитах.

Гематологічні показники при гетерозиготній таласемії можуть колатися в значних межах. Вміст гемоглобіну може бути нормальним або близьким до норми (*thalassaemia minima*). Найчастіше виявляється зниження гемоглобіну до 90-100 г / л. Зниження кольорного показника може бути значним (0,5-0,6), але частіше 0,7-0,8. Крім гіпохромії еритроцитів, часто виявляється анізоцитоз і пойкилоцитоз, та чи інша ступінь мішеневідності еритроцитів. Однак, ця ознака не строго обов'язковий для гетерозиготної таласемії. У той же час, наявність мішеневідності еритроцитів не є патогномонічною ознакою таласемії. Ця ознака виявляється нерідко при залізодефіцитній анемії, свинцевої інтоксикації і в осіб,

які перенесли спленектомію. Характерним для таласемії є наявність базофільної пунктації еритроцитів, але вона також спостерігається при свинцевому отруєнні. Зміст гранул заліза в кістковому мозку збільшено, рідше нормальне, але порівняно рідко вдається виявити сидеробласти з гранулами заліза, кільцем оточують ядро. Вміст заліза сироватки у хворих гетерозиготною таласемією нормальне або рідше підвищений. Запаси заліза за десфераловим тестом виявляються підвищеними.

Діагностичні критерії таласемій

Критерії	Гомозиготна β-таласемія	Гетерозиготна β-таласемія	α-таласемія
Гемоглобін (г/л)	30–50	N; 90–100	Помірно ↓
Гіпохромія еритроцитів	+++ К.п. менше 0,5	+ К.п. 0,7–0,8	+ К.п. 0,7–0,8
Ретикулоцити %	↑	↑	↑
Анізоцитоз, пойкілоцитоз еритроцитів	+++	+	+
Мішеневидні еритроцити	+++	+	+
Базофільна пунктація в еритроцитах	+++	+	+
Подразнення червоного паростка	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Сироватне залізо крові	↑↑	N; ↑	↑
Сидеробласти кісткового мозку	↑	↑	↑

Осмогична резистентність еритроцитів	↑	↑	↑
Скорочення тривалості життя еритроцитів	++	+	+
Непрямий білірубін	↑↑	↑	↑
Десферальний тест	Позитив.	Позитив.	Позитив.
F- гемоглобін в еритроцитах (%)	↑ 20–90 ↑↑	N; ↑ 2,5–7,0	N
A2- гемоглобін в еритроцитах	↑↑; при bd-таласемії – N; ↓	↑	N
Співвідношення а/в ланцюгів гемоглобіна	↑	↑	↓

Примітка: ↓ – знижений, ↑ – підвищений, N – норма, + ознака в наявності

Пренатальна діагностика гомозиготної β-таласемії доцільна в тих випадках, коли мати і батько дитини страждають на гетерозиготну β-таласемію. Для пренатальної діагностики використовують метод пункції з отриманням крові з плаценти в період 18-23 тижнів вагітності. Ретикулоцити плода інкубують з амінокислотами, в тому числі з лейцином, міченим тритієм. Досліджують співвідношення між синтезом b- і a-ланцюга. У нормі співвідношення а / b коливається від 0,068 до 0,094. При гетерозиготній β-таласемії це співвідношення дещо знижується - 0,037-0,057. при гомозиготній β-таласемії b-ланцюг взагалі не синтезується. Таким чином, метод дуже цінний в пренатальній діагностики гомозиготної β-таласемії.

Диференціальна діагностика

Диференціальний діагноз гетерозиготної таласемії доводиться проводити з залізодефіцитною анемією. Хворі спостерігаються багато років, лікуються препаратами заліза, однак ефекту така терапія не дає. У цих випадках лікар повинен в першу чергу подумати про таласемію. Невірний діагноз

залізодефіцитної анемії таким хворим можуть ставити або в зв'язку з тим, що у жінок рясні і тривалі менструальні крововтрати, або виявляється ахілія, яку вважають причиною недокрів'я. Особливо складно буває поставити діагноз хворим в тих випадках, коли немає гіпербілірубінемії і не пальпується селезінка. При виявленні у хворого нормального вмісту сироваткового заліза, ЗЗЗС, феритину при неефективності лікування препаратами заліза в минулому треба подумати про таласемію.

Диференціальний діагноз гетерозиготної таласемії доводиться проводити і з свинцевою інтоксикацією. При свинцевій інтоксикації, як і при таласемії, спостерігається гіпохромна анемія з високим вмістом заліза, базофільна пунктація еритроцитів. Однак, для таласемії нехарактерні неврологічна симптоматика і біль в животі. У той же час, при свинцевому отруєнні розміри селезінки не збільшені, немає багаторічного анамнезу анемії.

Диференціальний діагноз гетерозиготною таласемією доводиться іноді проводити з справжньою поліцитемією (еритремією). Це пов'язано з тим, що у хворих на таласемію на тлі гіпохромії при задовільному рівні гемоглобіну зміст еритроцитів може підвищитися до 6,0 Т / л. При цьому виявляються ознаки підвищеного гемолізу, невелика гіпербілірубінемія, анізоцитоз, гіпохромія, мішеневідність і базофільна пунктація еритроцитів, чого немає при справжній поліцитемії.

Труднощі виникають при диференціальній діагностиці bd-таласемії в зв'язку з відсутністю підвищення вмісту гемоглобіну A2 і при діагностиці α -таласемії. У цих випадках запідозрити таласемію допомагає характерна клінічна картина хвороби, а відсутність збільшення гемоглобіну A2 при підвищеному гемоглобіні F дає підставу говорити про bd-таласемії. Відсутність збільшення як гемоглобіну A2, так і фетального гемоглобіну змушує подумати про α -таласемію. Діагноз підтверджується лише дослідженням біосинтезу ланцюгів глобіну.

Можуть виникати складнощі в діагностиці при поєднанні гемоглобінопатії H з іншими захворюваннями, наприклад з дефіцитом

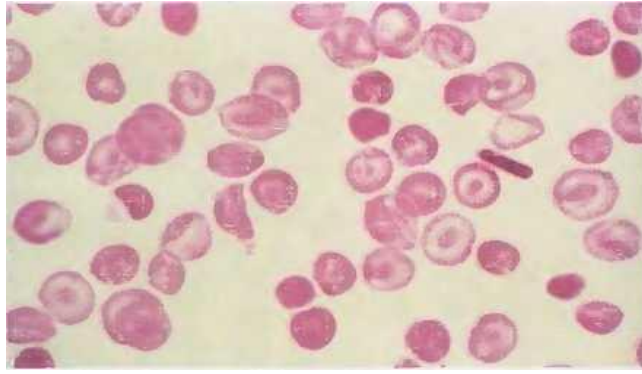
активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Однак, при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази анемія носить завжди нормохромний характер.

Гіпердіагностика таласемії можлива при виявленні у хворого високого рівня гемоглобіну F, який може бути при деяких спадкових захворюваннях, не пов'язаних з таласемією, а також при деяких хронічних формах патології. З спадкових хвороб слід зазначити спадкове носійство гемоглобіну F - групу спадкових дефектів, при яких у практично здорових або майже здорових людей з покоління в покоління передається високий рівень гемоглобіну F (у гетерозиготних носіїв - 15-25%). При цій хворобі немає зниження синтезу α -ланцюга, як це спостерігається при β -таласемії, але при народженні не припиняється синтез α -ланцюга глобіну.

Високий рівень гемоглобіну F виявляється при деяких формах гемоглобінопатій. Невелике підвищення вмісту гемоглобіну F виявляється іноді при хворобі Маркіафави - Мікеле, при спадковому мікросфероцитозі, іноді воно спостерігається у вагітних жінок. Значне підвищення гемоглобіну F відзначається при деяких пухлинних захворюваннях системи крові і практично у всіх хворих на ювенільний хронічний мієлолейкоз - від 20 до 70%.

Найчастіше спостерігається недооцінка ознак таласемії, і хворим гетерозиготною таласемією ставлять інші діагнози. Слід зазначити, що ознака мішеневидності не є специфічним. Мішеневидність - це прояв надмірної поверхні еритроцитів, підвищений вміст в них холестерину. Тому не дивно, що мішеневидні еритроцити зустрічаються не тільки при таласемії, але в малій кількості і при залізодефіцитній анемії, а у великій кількості виявляються при станах, що протікають зі збільшенням вмісту холестерину, наприклад при обтурації жовчних шляхів, а також після спленектомії, при гемоглобінопатіях.

Нижче наведено приклад морфології еритроцитів при гемоглобінопатії C (мал. 4).



Мал. 4. Гомозиготна гемоглобінопатія С. Деформовані і мишеневидні еритроцити

Можливі діагностичні складності, коли таласемія поєднується з іншими хворобами або коли залізодефіцитна анемія поєднується із захворюваннями, при яких збільшується селезінка (клінічний приклад 2). Залізодефіцитні анемії зі збільшенням розмірів селезінки спостерігаються рідко. У цих випадках мова йде найчастіше про поєднання залізодефіцитної анемії з гепатитом або з будь-яким лейкозом. Збільшення селезінки характерно для ізольованого легеневого сидерозу.

Іноді спостерігається поєднання гетерозиготної β -таласемії з залізодефіцитною анемією. Такі поєднання особливо часті у жінок багато народжуючих і зонах широкого поширення β -таласемії, наприклад в Азербайджані, Таджикистані (див. клінічний приклад 3).

Найскладнішим є з'ясування питання, чи йде мова про придбання дефекту синтезу глобіну, пов'язаному з пухлиною системи крові, або про випадкове поєднання пухлини із спадковим дефектом, що не виявляються до того, як людина захворіла на лейкоз. Докази наводяться непрямі, засновані на дослідженні рівня гемоглобіну, еритроцитів і морфології еритроцитів у родичів, а також на порівнянні аналізів крові хворого в період хвороби зі старими аналізами, що збереглися у хворого (див. клінічний приклад 4).

Клінічні приклади (Ідельсон Л.І.)

Клінічний приклад 1. Хворий К., 41 роки, спостерігався у терапевтів з приводу гіпохромної анемії. Неодноразові госпіталізації, застосування

препаратів заліза, в тому числі і для парентерального введення, не тільки не дали результатів, але погіршили стан хворого. При надходженні до гематолога при огляді відзначено блідість шкірних покривів і слизових оболонок. Виявлено невелике збільшення розмірів селезінки і печінки. Вміст гемоглобіну 84 г / л, а потім 65 г / л, колірний показник 0,55; ретикулоцитів 1,4%. У мазках периферичної крові виявлено анізоцитоз, різка гіпохромія, багато мішеневидних еритроцитів, осмотична резистентність підвищена: в 0,3% розчині хлориду натрію гемолізовані 83% еритроцитів (в нормі 97-100%), в 0,25% розчині хлориду натрію - 90% (норма 100%). Повний гемоліз настав тільки в дистильованій воді. Білірубін в сироватці 22,6 мкмоль / л. Зміст сироваткового заліза підвищений до 49,3 мкмоль / л. Після введення десферала з сечею виділилося 4,01 мг заліза (норма не більше 1,3 мг). Вміст гемоглобіну F і As виявилось нормальним. Це давало можливість відкинути діагноз бета-талассемії, який спочатку передбачався. Було вивчено біосинтез ланцюгів глобіну *in vitro*. Співвідношення між α - і β -ланцюгами виявилось різко зниженим - 0,4 (в нормі 1,0). Це дозволило діагностувати у хворого α -таласемію. При дослідженні дочки хворого відхилень від норми не встановлено. Дослідити інших родичів не представлялося можливим. Особливістю даного спостереження стало розвиток важкого інсулінорезистентного цукрового діабету, пов'язаного з гемосидерозом підшлункової залози, в зв'язку з чим на тривалий період був призначений десферал (500 мг в день). Незважаючи на проведене лікування десфералом, хворий помер при наростаючих явищах серцевої недостатності. При гістологічному дослідженні кісткового мозку виявлена виражена гіперплазія червоного паростка. Встановлено гемосидероз клітин печінки, анулярний цироз. У міокарді - відкладення заліза в м'язових волокнах і виражена паренхиматозна дистрофія. Виявлено також відкладення заліза в підшлунковій залозі і в клітинах клубочкової зони наднирників.

Клінічний приклад 2. Хвора П., у якій залізодефіцитна анемія поєднувалася з α -таласемією. В клініку для дослідження була спрямована хвора 21 року. Під час вагітності (за півроку до хвороби) вміст гемоглобіну

знижувався до 70 г / л. В юності відзначалися рясні і тривалі менструації. При надходженні в клініку - явні ознаки дефіциту заліза: різке випадання волосся, ламкість нігтів, бажання їсти крейду. Але була значно збільшена селезінка, що характерно для гемолітичних анемій. Аналіз крові: Нв 40 г / л, ер. 3,0 Т / л, кол. показник 0,4; ретикулоцити 2,3%. Вміст заліза сироватки - 4,7 мкмоль / л, білірубін - 23,9 мкмоль / л за рахунок непрямого. В кістковому мозку різке роздратування червоного паростка. Вміст заліза в еритрокаріоцитах кісткового мозку знижено. Діагноз хронічної залізодефіцитної анемії сумнівів не викликав, проте залишалося відкритим питання про причини різкого роздратування червоного паростка кісткового мозку, невеликий гіпербілірубінемії, збільшення селезінки. Було розпочато лікування ферроплексом по 6 таблеток в день. Крововтрати з шлунково-кишкового тракту не виявлено. Рентгенологічно змін в стравоході, шлунку і кишечнику не виявлено. Проби, що характеризують функціональний стан печінки, без змін. Для остаточного виключення гепатиту була зроблена біопсія пункції печінки. Змін не виявлено. На тлі лікування препаратами заліза вміст гемоглобіну у хворої нормалізувався - 120 г / л, проте колірний показник залишився дуже низьким -0,6, так як кількість еритроцитів підвищилося майже до 6 Т / л. У мазках крові, крім гіпохромії еритроцитів, встановлена мішенеподібність і базофільна пунктація еритроцитів. Вміст гемоглобіну F у хворої 0,6%, вміст гемоглобіну A2 1,4%, як і до лікування препаратами заліза, так і після. При повторному дослідженні вміст заліза сироватки (після п'ятиденної перерви в лікуванні препаратами заліза) - 25,2 мкмоль / л. Запідозрена α -таласемія. Проведено дослідження біосинтезу ланцюгів глобіну *in vitro*. Співвідношення між синтезом а- і в-ланцюгів виявилось різко зниженим (0,44 при нормі 1,0), що характерно для α -таласемії. Стан хворої цілком задовільний. Таким чином, у хворої можна говорити про поєднання важкого дефіциту заліза з легкою формою таласемії. Лікування в цій ситуації вимагав дефіцит заліза.

Клінічний приклад 3. Хворий 3., 23 років, поступив в клініку зі скаргами на невелику слабкість. Вважає себе хворим 4 роки. Під час служби в армії

захворів запаленням гомілки, після чого розвинулося виражена анемія - вміст гемоглобіну впало до 35 г / л. Хворий лікувався преднізолоном, після чого вміст гемоглобіну підвищився до норми. Повторний криз виявився через 2 роки, коли вміст гемоглобіну знизився до 50 г/л, відзначався низький кольоровий показник, прискорення ШОЕ, збільшення кількості ретикулоцитів. Виявлялося різке роздратування червоного паростка кісткового мозку. Вміст сироваткового заліза було нормальним. Повторно був отриманий ефект від лікування преднізолоном. Повторні гемолітичний криз виникали знов через 2 і 3 роки. При надходженні в клініку стан хворого цілком задовільний, селезінка не пальпується. Печінка виступає з підребер'я на 0,5 см. Відзначається легка гіпохромна анемія: Hb 110 г / л, ер. 5,0 Т / л, кол. показник 0,66; ШОЕ 3 мм / год, ретикулоцити 3,6%, тромбоцити 488,0 Г / л. В кістковому мозку різко роздратований червоний паросток. При фарбуванні кісткового мозку на залізо виявляється велика кількість сидеробластів з розташуванням феритину навколо ядра. Сироваткове заліза - 34,2-37,8 мкмоль / л, білірубін - 20,5 мкмоль / л, гемоглобін F 0,9%, A2 - 4,2%. Дослідження біосинтезу ланцюгів глобіну виявило у хворого дисбаланс: співвідношення a / b 1,3 (при нормі, 1,0). Всі ці дані говорять про те, що у хворого є гетерозиготна β -таласемія. Дід хворого по батьківській лінії - грек. Однак, однією таласемією пояснити всю клінічну картину не представляється можливим. Низьке падіння гемоглобіну до 35 г / л, ефект від преднізолону дали підставу запідозрити у хворого аутоімунну гемолітичну анемію. Проба Кумбса на антиеритроцитарні антитіла була негативною, однак при більш чутливої агрегат-гемаглютінаційній пробі на поверхні еритроцитів вдалося виявити неповні антитіла - аглютиніни. Таким чином, у хворого можна говорити про поєднання гетерозиготної β -таласемії з аутоімунною гемолітичною анемією в стані ремісії. У разі загострення хвороби рекомендована спленектомія.

Клінічний приклад 4. Спостерігали хворого з гемоглобінопатією H і еритромієлозом (лейкоз), у якого мова йшла швидше за все про поєднання двох хвороб. Хворий Н., 50 років, перебував під наглядом клініки з 1977 р. До цього був практично здоровий. Влітку 1977 р. з'явилися слабкість, запаморочення.

При надходженні в клініку виявлено збільшення розмірів печінки і селезінки. Аналіз крові: Нв 77 г / л, ер. 4,3 Т / л, кол. показник 0,53, ретикулоцити 2,5%, тромбоцити 473,0 г / л, л. 8,6 г / л, п. 5%, с. 45%, е. 1%. лимф. 43%, мон. 6%, еритрокаріоцити (кістковомозкові еритроїдні клітини) 404: 100 лейкоцитів. При фарбуванні яскравим крезолового синім в еритроцитах виявлено включення нестабільного гемоглобіну. При електрофорезі гемоглобіну виявлено гемоглобін Н (28%), різке порушення синтезу а-ланцюга ($a / b = 0,2$), що характерно для α -таласемії. Незвичайним для гемоглобінопатії Н було виражений еритрокаріоцитоз периферичної крові, а також величезна кількість еритрокаріоцитів в селезінці - 88%. У трепанаті кісткового мозку - гіперплазія, підвищення кількості мегакаріоцитів, наявність ознак починання фіброзу. Хворому була проведена спленектомія. Стан хворого після операції значно покращився, вміст гемоглобіну підвищився до 90 г / л, залишалася виражена гіпохромія - колірний показник 0,63. У червні 1979 р. стан хворого знову погіршився. Значно збільшилися розміри печінки. При повторній госпіталізації Нв 60 г / л, ер. 3,2 Т / л, кол. показник 0,56, ШОЕ 3 мм / год, ретикулоцити 9,2%, тромбоцити 672,0 г / л, л. 16,1 г / л, бласти 10%, проміелоцит. 1%, миелоц. 32%, ю. 4%, п. 19%, с. 20%, лимф. 12%, мон. 2%. Зустрічається декілька мегакаріоцитів. еритрокаріоцити - 1240: 100 лейкоцитів, кількість бластів - 3%. У 31% клітин виявляються гранули заліза, що кільцем оточують ядро. Вміст заліза сироватки нормальне. Змін в каріотипі не виявлено. Наведені дані свідчать про наявність у хворого хронічного еритромієлозу (лейкоз). Вміст гемоглобіну Н у хворого за 2 роки не змінилося. Для вирішення питання про характер взаємин між пухлиною крові і гемоглобінопатії Н досліджували показники крові і біосинтез ланцюгів глобіну у сестри, брата і двох дочок хворого. У одній з дочок була виявлена легка гіпохромна анемія з нормальним вмістом заліза без гемоглобіну Н, невелике порушення синтезу а-ланцюга, характерне для α -таласемії. Крім того, з червоних ядерних клітин хворого, що містяться в віддаленій селезінці, виділені гени, що кодують гемоглобін. Методом гібридизації було показано, що з 4 генів, відповідальних за синтез

а-ланцюга глобіну, у хворого був лише 1 ген, що характерно для гемоглобінопатії H. Таке ж дослідження проведено для культури фібробластів. У фібробластах виявлені аналогічні зміни, що доводить спадковий, а не набутий характер патології у нашого хворого. Таким чином, найімовірніше, хворий страждає легкою формою а-таласемії, яка проявилася клінічно після того, як розвинувся хронічний еритромієлоз.

Лікування гомозиготної b-таласемії.

У зв'язку з тим, що основні прояви хвороби визначаються рівнем гіпоксії і активного еритропоезу в кістках, в яких зазвичай кровотворення відсутнє, основний напрямок терапії - це трансфузії еритроцитів (відмиті або розморожені) з раннього дитинства. Масивна трансфузійна терапія в цьому випадку призводить не тільки до поліпшення загального стану, але і до менших змін в скелеті, ніж у дітей, які не перебувають на такій терапії, до меншого збільшення розмірів селезінки, до зниження частоти важких інфекцій, поліпшення розвитку дітей. Така терапія значно подовжує життя хворих гомозиготною таласемією, тому вона вже знайшла застосування. Однак, є ряд ускладнень цієї терапії.

Одним із серйозних ускладнень трансфузійної терапії є гемосидероз органів. Він призводить до значного збільшення розмірів печінки, появи цукрового діабету, розвитку серцевої недостатності. Тому, лікування гомозиготної таласемії передбачає обов'язкове застосування комплексонів заліза (десферал, дефероксамін, ексіджат) для виведення надлишку заліза. Доза їх залежить від кількості перелити еритроцитів і віку хворого (десферала для маленьких дітей - 10 мг / кг, для підлітків - 500 мг на добу). Допустимі і великі дози - 1 г на добу. Ліки вводять внутрішньом'язово і per os. Рекомендується поєднувати введення десферала з прийомом всередину 200-500 мг аскорбінової кислоти, так як аскорбінова кислота підсилює дію десферала.

У тих випадках, коли, незважаючи на трансфузійну терапію, виявляється значне збільшення розмірів селезінки, коли до ознак гіпохромної анемії додається лейкопенія і тромбоцитопенія, ставиться питання про спленектомію.

В даний час вважається більш доцільним проводити спленектомію не в ранньому віці, так як це знижує нечутливість дітей до інфекції. Лікування гомозиготної таласемії зазначеними методами не призводить до серйозної ремісії, проте покращує загальний стан хворих і збільшує тривалість їх життя.

Лікування гетерозиготної β -таласемії.

У більшості випадків лікування цієї форми таласемії не потрібно. Хворі відчувають себе задовільно. Вміст гемоглобіну коливається в межах 90-110 г / л. При гетерозиготній β -таласемії гемотрансфузії не призначаються. Спленектомія проводиться вкрай рідко, лише в випадках, коли дуже великих розмірах селезінки. Десферал доцільно застосовувати, коли відзначається високий вміст сироваткового заліза (ферити) і високий вміст заліза в сечі після введення 500 мг десферала.

При падінні гемоглобіну в зв'язку з інфекційними захворюваннями, при вагітності доцільно застосовувати фолієву кислоту в дозі 0,005 г 1-2 рази на день, так як при неефективному еритропоезі, пов'язаному з таласемією, споживається значна кількість фолієвої кислоти.

При цій хворобі протипоказані препарати заліза, так як при цій хворобі завжди є деякий надлишок заліза, але частіше за все відсутні клінічні прояви гемо сидерозу і анемія гіпсохромна, як залізодефіцитна. Хворі, які отримують всередину препарати заліза, відчувають себе значно гірше тих, хто не отримує їх. Найнебезпечнішим при таласемії є помилкове використання препаратів заліза для ін'єкцій. Після застосування таких препаратів у хворих, які перебували в задовільному стані, настає важка декомпенсація, і вони можуть загинути від клінічних проявів важкого гемосидерозу.

Для поліпшення функції печінки при надлишку заліза в ній, призначають гепатопротектори, дезінтоксикаційні препарати.

Лікування α -таласемії

Воно практично не відрізняється від лікування гетерозиготної β -таласемії, за винятком гемоглобінопатії H. Основним методом лікування при останній у випадках вираженої анемії є спленектомія. Вона веде до підвищення вмісту

гемоглобіну на 20-30 г / л, а еритроцитів на 1-1,5 Т / л, при цьому у хворих залишаються гіпохромія еритроцитів і специфічні включення в них, які виявляються забарвленням діамантовим крезіловим синім.

Після脾енектомії в еритроцитах нерідко з'являються великі, ексцентрично розташовані тільця Гейнца, які в нормі видаляються селезінкою. В іншому лікуванні гемоглобінопатії Н схоже на терапію гетерозиготної β-таласемії.

Імунна гемолітична анемія

Це група захворювань, обумовлених участю імунних механізмів (антитіла, сенсibiliзовані лімфоцити) в руйнуванні власних еритроцитів хворого.

Залежно від характеру імунних процесів виділяють ізоімунні, трансімунні, гетероімунні і аутоімунні гемолітичні анемії.

Ізоімунні гемолітичні анемії пов'язані з ізоантителами проти групових чинників еритроцитів. Антитіла потрапляють в організм із зовні (гемолітична хвороба плода та новонароджених) або еритроцити, проти яких у хворого є ізоантитела, потрапляють при несумісній гемотрансфузії.

При трансімунних гемолітичних анеміях антиеритроцитарні антитіла матері, яка хворіє імунною гемолітичною анемією, пасивно проходять через плаценту і викликають гемолітичну анемію у дитини.

Гетероімунні гемолітичні анемії викликаються: антитілами проти модифікованих екзогенними факторами (медикаментами) антигенів еритроцита (гаптенів гемолітичні анемії); антитілами проти зовнішніх факторів (бактерії, віруси), які перехресно реагують з еритроцитарними антигенами; якщо еритроцити неспецифічно пошкоджуються адсорбованими імунними комплексами.

При аутоімунній гемолітичній анемії антитіла виробляються проти власного незміненого антигену еритроцита.

Аутоімунна гемолітична анемія (АІГА)

МКХ-10: D59

При АІГА вкорочення терміну життя еритроцитів є результатом впливу ауто-антитіл (АТ), які реагують з аутологічними еритроцитами. Аутоімунна гемолітична анемія може бути класифікована як вторинна, при наявності причин, що викликають утворення ауто-АТ, або як первинна ідіопатична невстановленої причини.

Класифікація, етіологія і патогенез

На основі серологічних характеристик за типом залучених аутоантитіл виділяють: тип АІГА з «теповими» IgG антитілами, які максимально активні при 37°C; АІГА з «холодовими» IgM антитілами (хвороба холодних аглютининів), активність яких підвищується при температурах нижче 37°C; тип АІГА з "холодовими" IgG антитілами (пароксизмальна холодова гемоглобінурія).

Аутоімунна гемолітична анемія з "теповими" антитілами - це найчастіша форма АІГА (70-80% всіх імунних гемолітичних анемій) і характеризується наявністю неповних теплових аглютининів, які в основному належать до класу IgG і визначаються за допомогою прямого антиглобулінового тесту Кумбса.

Вторинна АІГА, може бути пов'язана із слідкуючими станами:

- лімфопроліферативні захворювання,
- інфекції,
- ревматичні захворювання, особливо СЧВ,
- неопластичні процеси,
- хронічні запальні захворювання (виразковий коліт),
- прийом лікарських препаратів.

При первинній (ідіопатичній) АІГА ауто-АТ часто є специфічними для одного мембранного білка еритроцитів, при цьому не спостерігається генералізованого дефекту в імунній системі.

При вторинних АІГА ауто-АТ з'являються внаслідок наявності імунорегуляторного дефекту. Еритроцити деяких практично здорових осіб можуть бути оточені тепловими ауто-АТ, як у хворих АІГА. Такі АТ

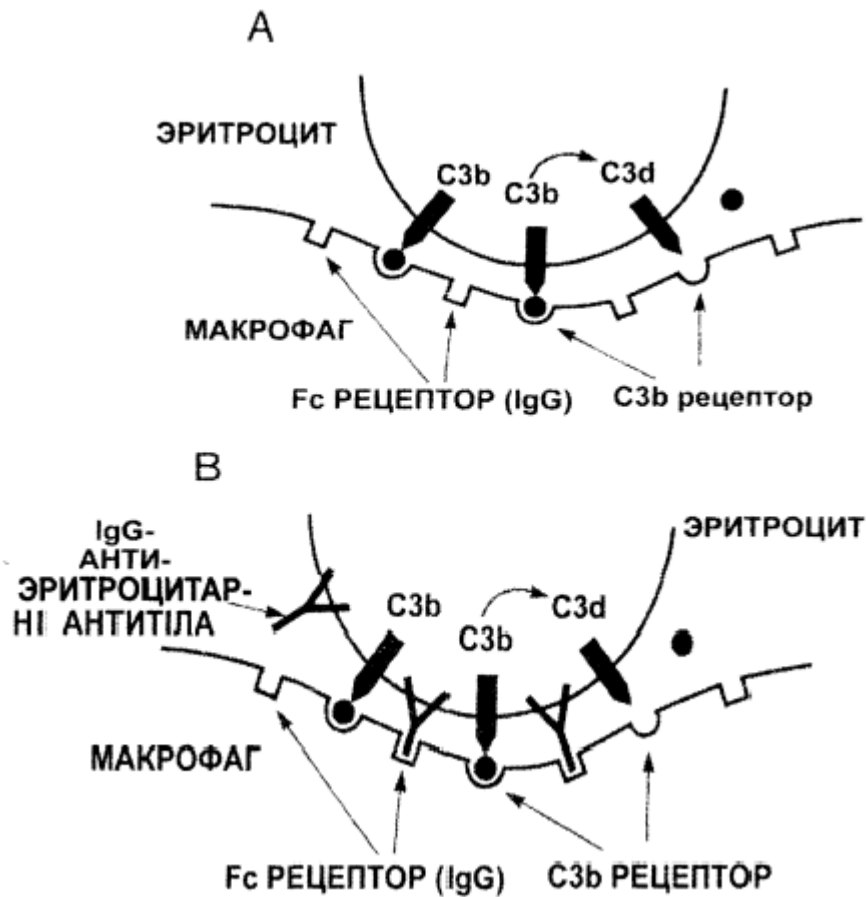
зустрічаються у здорових донорів з частотою 1: 10000. Деструкція оточених АТ еритроцитів відбувається переважно в селезінці, де макрофаги поглинають і повністю руйнують їх; або відбувається часткове руйнування мембрани, в результаті чого в периферичну кров виходять еритроцити-сфероцити.

Макрофаги мають на своїй поверхні рецептори до Fc-IgG і C3-компоненту комплементу. Ці імуноглобуліни і білки комплементу можуть діяти на поверхні клітини кооперативно, як опсоніни, і викликати приєднання еритроцитів до макрофагів (мал. 5, 6).

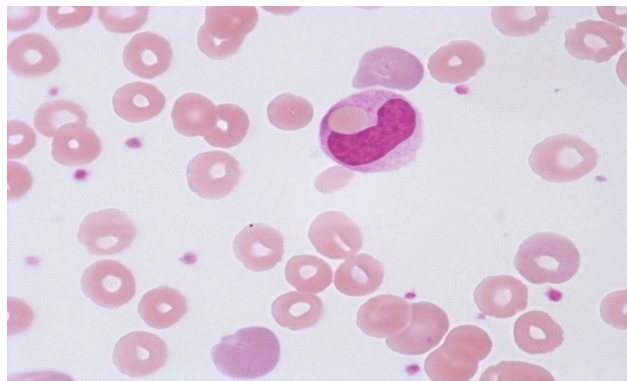
Велика частина імуноглобулінів або C3b-компоненту комплементу підвищують поглинання еритроцитів макрофагами в печінці (мал. 5). Прямий лізис еритроцитів є характерним для теплових АТ, можливо, внаслідок взаємодії з комплементом різними механізмами. Еритроцити можуть бути зруйновані моноцитами або лімфоцитами шляхом прямого цитотоксичного впливу без фагоцитозу.

Мал. 5. Механізм аутогемоліза еритроцитів макрофагами.

А: еритроцитарні C3b-молекули взаємодіють зі специфічними C3b-рецепторами на поверхні фагоцитуючих клітин. Якщо фагоцитозу не сталося, молекула C розщеплюється на C3d і C3c. Клітини, оточені C3d не здатні взаємодіяти з C3b-рецепторами макрофагів, внаслідок чого фагоцит втрачає зв'язок з еритроцитом. В: фагоцитуючі клітини мають рецептори до Fc-порції IgG і IgG3. Фагоцитоз може бути ініційований IgG, але кооперація з C3b-компонентом комплементу значно посилює фагоцитоз.



Мал. 5. Механізм аутогемоліза еритроцитів макрофагами.



Мал. 6. Фагоцитоз еритроцита моноцитом при АІГА

Клініка

Початок і перебіг АІГА з тепловими ауто-АТ відрізняється великою різноманітністю: гемолітичний процес може бути дуже слабким, або погрожуючим життю. На перший план виступають симптоми анемії і жовтяниця (у 20% хворих). Найбільш часто хворі скаржаться на слабкість,

запаморочення, озноб, з підйомом температури, задишку, серцебиття. При помірній анемії огляд хворих зазвичай не виявляє патології з боку різних систем організму. Спленомегалія зустрічається в 80-85% випадків, збільшення печінки реєструється у 45-50% хворих. У третини хворих спостерігається лімфаденопатія. Аутоімунна гемолітична анемія може бути вперше виявлена в період вагітності. При своєчасному лікуванні стан матері та плоду не порушується.

Лабораторні зміни

Анемія є зазвичай помірною, в рідкісних випадках з погрозою для життя. В аналізі крові характерні поліхроматофілія і сфероцитоз. У важких випадках в мазках крові зустрічаються ядерні попередники еритроцитів, рідко можна виявити еритрофагоцитоз моноцитами. При збереженій функції КМ спостерігається ретикулоцитоз. У більшості хворих відзначається помірна нейтрофілія і нормальна кількість тромбоцитів, але іноді можна виявити нейтрон- і тромбоцитопенію. Синдром Еванса є рідкісним ускладненням, при якому спостерігається імунно-опосередкована деструкція еритроцитів і тромбоцитів.

В кістковому мозку еритроїдна гіперплазія, однак АІГА при первинному лімфопроліферативному захворюванні супроводжується пригніченням гемопоезу КМ внаслідок лімфоїдної інфільтрації. Часто спостерігається гіпербілірубінемія за рахунок збільшення концентрації непрямого білірубіну. Зміст загального білірубіну не перевищує 50 мкмоль / л. Рівень гаптоглобіну низький, активність ЛДГ підвищена. Відзначається збільшення концентрації уробіліногену, але гемоглобинурія не характерна.

Серологічні ознаки

Діагноз АІГА заснований на виявленні приєднаних до еритроцити імунoglobulinів і (або) компонентів комплементу. Вони зазвичай визначаються прямим антиглобуліновим тестом (ПАТ, проба Кумбса), при якому кроляча антисироватка проти людського імунoglobulinу або комплементу додається до суспензії відмитих еритроцитів. Аглютинація еритроцитів означає присутність на поверхні еритроцитів IgG або комплементу. Прямий антиглобуліновий тест

можна проводити з широким спектром реагентів, включаючи АТ як проти комплементу, так і імуноглобуліну. Якщо ПАТ позитивний, наступне тестування проводиться для встановлення природи АТ або компонентів комплементу. Еритроцити можуть бути оточені: одним IgG; IgG+ комплементом; комплементом (С3-АТ); рідко визначається анти-IgA і анти-IgM-АТ. Ауто-АТ знаходяться в динамічній рівновазі між еритроцитами і плазмою. Пов'язані АТ можуть бути встановлені непрямим антиглобуліновою тестом, при якому плазма хворого інкубується з нормальними еритроцитами донора, які потім тестуються після додавання антиглобулінової сироватки.

Позитивний непрямий антиглобуліновою тест з негативним ПАТ не є діагностичним критерієм аутоімунного захворювання, а тільки виявляє алло-АТ, що утворилися після трансфузій або вагітності. При АІГА рідко спостерігається негативний ПАТ, зазвичай в разі утримання невеликої кількості ауто-АТ. У даній ситуації ці ауто-АТ можуть бути встановлені більш чутливими методами, такими як імуноферментний або радіоімунний. Взаємозв'язок між кількістю приєднаних АТ і ступенем гемолізу різна: субкласи IgG1, IgG3 більш активно викликають гемоліз, ніж субкласи IgG2 і IgG4, як за рахунок більш підвищеної афінності Fc-рецепторів макрофагів до цих субкласов, так і внаслідок фіксації комплементу.

Лікування

У хворих з мінімальним ступенем гемолізу і позитивним ПАТ терапія не проводиться, однак цих хворих необхідно спостерігати для ранньої діагностики загострення процесу. Анемія при АІГА з «теповими» антитілами розвивається повільно, тому ці хворі не потребують трансфузіях еритроцитів, однак при швидкому гемолізі або при наявності супутньої патології (хвороби серця) трансфузії можуть врятувати життя хворому. Еритроцити донора руйнуються швидше, ніж еритроцити реципієнта, але допомагають хворому перенести важку гіпоксію. Можна переливати тільки індивідуально підібрану по непрямій пробі Кумбса відмиту еритроцитарної суспензія або розморожені еритроцити.

Глюкокортикостероїди швидко знижують або зупиняють гемоліз у 2/3 хворих:

- у 20% настає повна ремісія;
- у 10% пацієнтів спостерігається або незначне поліпшення, або відсутність ефекту від проведеного лікування;
- кращі результати спостерігаються у хворих з ідіопатичною АІГА та вторинної при СЧВ.

Починати лікування необхідно з застосування преднізолону в дозі 60-100 мг / добу. Для важких хворих показано внутрішньовенне введення метилпреднізолону в дозі 300 мг / добу. Після стабілізації Нв дозу преднізолону знижують до 15-20 мг / добу і терапію продовжують протягом 2-3 місяців з поступовою відміною препарату.

У хворих, яким не можна призначати преднізолон (приблизно 1/3 пацієнтів), спленектомія є наступним етапом терапії. Після спленектомії зменшується деструкція еритроцитів, однак гемоліз може тривати. Приблизно у 2/3 хворих після спленектомії досягається повна або часткова ремісія, але дуже часто спостерігаються рецидиви захворювання. При необхідності подальшого прийому ГК їх можна призначати в низьких дозах. Спленектомія підвищує ризик пневмококової сепсису (у дітей більше частіше, ніж у дорослих), тому перед операцією показано введення пневмококової вакцини. У дітей після спленектомії з профілактичною метою призначаються антибіотики.

При неефективності ГК і спленектомії хворі можуть отримувати цитостатичні препарати. Ціклофосфамід (ендоксан) (200 мг / м² через добу) або азатіопрін (100-150 мг² на добу), або вінкрістін (2 мг 1 раз на тиждень). Лікування зазвичай проводиться в комбінації з преднізолоном 40 мг / м² щодня. Доза преднізолону звичайно знижується до нуля або до дуже невеликої кількості протягом 3-х місяців, тоді як імуносупресивні препарати призначаються на термін не менше 6 місяців перед початком повільного зниження дози. Швидке зниження дози цитостатичних препаратів призводить до виникнення періоду гіперімунної відповіді організму хворого.

Кращі результати отримані при застосуванні циклоспорину в дозі 3-5 мг/кг маси на добу протягом кількох місяців.

Останнім часом при АІГА застосовують моноклональні антитіла проти антигена лімфоцитів CD20 (ритуксимаб). Його застосовують в дозі 375 мг/кв.м на тиждень протягом 4 тижнів.

При тривалому гемолізі призначають фолієву кислоту 3-5 мг на добу. У хворих зі симптоматичною гемолітичною анемією основне значення має лікування фонового захворювання, що зумовило розвиток АІГА.

Отримано позитивний терапевтичний ефект після введення високих доз внутрішньовенного імуноглобуліну (400 мг / кг) щодня протягом 5-ти днів.

При АІГА, зумовленою «холодовими» аглютинінами, стероїдні гормони і спленектомія малоефективні. Крім гемолітичного синдрому у хворих спостерігається акроціаноз (симптом інтраваскулярної аглютинації), що не супроводжується вазоспастичними реакціями, характерними для синдрому Рейно. Вона спостерігається при хронічних лімфопроліферативних процесах, моноклональних гамопатіях, системних захворюваннях сполучної тканини, інфекційних хворобах, мікоплазменній пневмонії, інфекційному мононуклеозі. Тому, на першому плані - лікування основного захворювання, імуносупресивна терапія - алкелуючі препарати, ритуксимаб.

Перебіг і прогноз

Ідіопатична АІГА з тепловими ауто-АТ характеризується ремісіями і загостреннями. 10-ти річна виживаність відзначається у 70% хворих. Ускладнення: венозний тромбоз, легеневі емболії, інфаркт селезінки - зазвичай розвиваються під час загострення гемолізу. При вторинної АІГА з тепловими ауто-АТ прогноз пов'язаний з основним захворюванням. Смертність у дітей зазвичай нижче, ніж у дорослих і складає 10-30%. При АІГА, викликаній інфекцією, спостерігається хороша терапевтична ефективність ГК.

Диференційна діагностика гемолітичних анемії

Сфероцитоз може спостерігатися при інших, крім АІГА, захворюваннях: спадковому мікросфероцитозі, синдромі Зіве, кластрідіальному сепсисі. Однак, при цих захворюваннях ПАТ (проба Кумбса) є негативним. Пароксизмальна

нічна гемоглобінурія і мікроангіопатична гемолітична анемія: сфероцитоз при цих захворюваннях зазвичай мінімальний, ПАТ негативний. При наявності позитивного ПАТ серологічні дослідження повинні бути спрямовані на встановлення типу ауто-АТ: «теплові» або «холодові». У хворих, які раніше отримували гемотрансфузії, алло-АТ проти донорських еритроцитів можуть бути встановлені за допомогою ПАТ. У хворих після трансплантації органів може розвинути клініка АІГА, особливо в тих випадках, коли орган від донора з групою крові 0 (I) трансплантовано до реципієнта з групою А (II), можливо, внаслідок присутності В-лімфоцитів в трансплантованому органі з виробкою алло-АТ проти еритроцитів реципієнта.

Диференційно-діагностичні ознаки спадкової і надбаної гемолітичної анемії

Клінічні синдроми захворювання	Гемолітична анемія	
	Вроджена	Надбана
Початок захворювання	В ранньому дитячому віці	В більш зрілому віці
Сімейно-спадковий характер захворювання	Часто	Відсутня
Тривалість захворювання	Десятки років	Від декількох тижнів до декількох років
Протікання хвороби	Хронічні з подовженими ремісіями	Циклічний – з важкими гемолітичними кризами
Жовтяниця	Значно виражена	Незначна
Аномалії розвитку	Часто відстежується	Відсутня
Трофічні виразки литок	Часто відстежується	Відсутня
Анемія	Помірно виражена	Як правило, важкого ступеню
Осмотична резистентність еритроцитів	Різко знижена (0.6 – 0.7)	Незначно знижена (0.52 – 0.56)
Розмір еритроцитів	Мікроцитоз	Норма або макроцитоз
Проба Кумбса	Негативна	Позитивна

Диференційно-діагностичні ознаки аутоімунної та інших гемолітичних анемії

Анемія	Провока-ційні фактори	Спадковість	Морфологія еритроцитів	Осмотична резистентність	Проба Кумбса	Гемосидеринурія
--------	-----------------------	-------------	------------------------	--------------------------	--------------	-----------------

				еритро-цитів		
Аутоі-мунна гемолітична анемія	Вірусні інфекції, холод	Відсутня	Мікросфероцитоз, іноді макроцитоз	Може бути зниженою	Позитивна	Може бути
Спадковий мікросфероцитоз	Інфекції	Присутня	Постійно мікросфероцитоз	Знижена	Негативна	Відсутня
Дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази	Деякі ліки	Присутня	Макропланоцитоз, тільки Гейнца	Підвищена	Негативна	Часто
Хвороба Маркіафава-Мікелі	Інфекції, гемотрансфузії, препарати заліза	Відсутня	Без особливостей	Є дві популяції ер. – зі зниженою й підвищеною	Негативна	Постійно
Таласемія	Відсутні	Присутня	Мішенеподібний	Може бути підвищена	Негативна	Відсутня

№	Лабораторні методи	Методи найбільш інформативні при:
1	ОАК з підрахунком ретикулоцитів	Всіх формах
2	Морфологічне дослідження еритроцитів	Всіх формах
3	Білірубін в сироватці крові	Всіх формах
4	Гемоглобін і гемосидерин сечі	Всіх формах
5	Рівень вільного гемоглобіну в сироватці крові	Всіх формах
6	Осмотична резистентність еритроцитів	Хвороба Минковського-Шоффара
7	Дослідження ферментів в еритроцитах	Ферментопатії
8	Електрофорез гемоглобіна	Гемоглобінопатії
9	Сахарозна проба Хартмана, кислотний тест Хема	Хвороба Маркіафава-Мікелі
10	Проба Кумбса	АІГА

Диференційно-діагностичні ознаки основних анемічних станів

Анемія	КП	Кількість ретикулоцитів	Склад сироватково-го заліза	Кількість тромбоцитів	Кількість лейкоцитів	Кістковий мозок
--------	----	-------------------------	-----------------------------	-----------------------	----------------------	-----------------

Залізодефіцитна	< 1	Норма	Знижено	Норма	Норма	Помірна гіперплазія еритроцитарного паростка
Анемія, що пов'язана з порушенням синтезу гема	< 1	Норма	Збільшено	Норма	Норма	Помірна гіперплазія еритроцитарного паростка, збільшення сидеробластів
Гемолітична анемія	> 1; при таласемії <1	Збільшено	Норма або помірно збільшено	Норма або знижено	Може бути збільшена при кризах	Виражена гіперплазія еритроцитарного паростка
В12 (фолієво)-дефіцитна анемія	>1	Знижено	Норма або помірно збільшено	Помірно знижено	Помірно знижено	Мегалобластне кровоутворення
Апластична анемія	1	Знижено	Норма або помірно збільшено	Різко знижено	Різко знижено	Угнітіння всіх паростків кровоутворення, заміщення їх жировою тканиною
Постгеморагічна анемія	1	Збільшено	Норма або помірно знижено	Помірно збільшено	Помірно збільшено	Помірна гіперплазія еритроцитів і мегакаріоцитів

Приклади аналізу крові при різних анеміях з цитопенією

ПОКАЗНИКИ	АПЛАСТИЧНА АНЕМІЯ	АПЛАСТИЧНА. СТАДІЯ ГОСТРОГО ЛЕЙКОЗА	В-12ДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ
ЕРИТРОЦИТИ	1.5 X 10 Т/л	2.6 X10 Т/л	2.2 X10 Т/л
ГЕМОГЛОБІН	50 г/л	80 г/л	80 г/л
ЛЕЙКОЦИТИ	1.5 X 10 г/л	3.0 X 10 г/л	3.2 X 10 г/л
ТРОМБОЦИТИ	30 X 10 г/л	110 X 10 г/л	110 X 10 г/л
РЕТІКУЛОЦИТИ	0	0	1.4 %
ЮНІ НЕЙТРОФ.	0	0	1.2%
ПАЛОЧКОЯДЕРН.	0	0	6 %

СЕГМЕНТОЯДЕРН.	20 % (ЗНИЖЕНО)	30 % (ЗНИЖЕНО)	56 %
ЛІМФОЦИТИ	78 % (ПІДВИЩЕНО)	70 % (ПІДВИЩЕНО)	32 %
МОНОЦИТИ	0	0	6 %
КІСТКОВИЙ МОЗОК	МАЛОКЛІТИННИЙ, ВІДНОСНИЙ ЛІМФОЦИТОЗ	ГІПЕРКЛІТИННИЙ, ПЕРЕВАЖАННЯ БЛАСТНИХ КЛІТИН	МЕГАЛОБЛАСТИЧНИЙ ТИП КРОВОУТВОРЕННЯ.

Мієлодиспластичний синдром

МКБ-10:D46

Мієлодиспластичний синдром (МДС) – це гетерогенна група прогресуючих, необоротних захворювань стовбурової кровотворної клітини клонової природи, що характеризується якісними диспластичними змінами клітин еритроцитарного, гранулоцитарного і мегакаріоцитарного ростків і клітин кісткового мозку, мають підвищену схильність до трансформації в гострий лейкоз.

Це поліетіологічне захворювання, що виникає при збігу зовнішніх пошкоджуючих впливів (дію канцерогенів, цитотоксичних засобів, радіації і т.д.) і внутрішньої неповноцінності захисних механізмів (мутації або транслокації хромосом, активація онкогенів).

Існують 2 класифікації МДС. Згідно FAB-класифікації, до МДС залучаються:

- рефрактерна анемія (РА);
- рефрактерна анемія з кільцевидними сидеробластами (РАКС);
- рефрактерна анемія з надлишком бластів (РАНБ);
- рефрактерна анемія з надлишком бластів у трансформації (РАНБ-т);
- хронічна мієломоноцитарна лейкемія (ХММЛ).

ВООЗ-класифікація впроваджена в більшості країнах світу. Відмінність від FAB полягає в тому, що виключає підтипи РАНБ-т та ХММЛ, а також поділяє МДС на два типу – з мультилінійною дисплазією і без неї (підтипи РА та РАКС), виділяє 2 підваріанти РАНБ та окремо – 5q-синдром

Класифікація МДС за ВООЗ

Підтип	Кров	Кістковий мозок
Рефрактерна анемія (РА)	Анемія Бласти відсутні або поодинокі	Однолінійна (еритроїдна) дисплазія < 5% бластів < 15% еритроїдних попередників являються кільцевими сидеробластами
Рефрактерна анемія з кільцевидними сидеробластами (РАКС)	Анемія Бласти відсутні	Однолінійна (еритроїдна) дисплазія < 5% бластів > 15% еритроїдних попередників являються кільцевими сидеробластами
Рефрактерна анемія з мультилінійною дисплазією (РАМД)	Цитопенія Бласти відсутні або поодинокі Палички Ауера відсутні <1 Г/л моноцитів	Дисплазія > 10% клітин двох і більше міелоїдних гемопоетичних ліній <5% бластів Палички Ауера відсутні +/- 15% кільцевидних сидеробластів
Рефрактерна анемія з надлишком бластів-1 (РАНБ-1)	Цитопенія Бласти<5% Палички Ауера відсутні <1 г/л моноцитів	Одно- або мультилінійна дисплазія 5-9% бластів Палички Ауера відсутні
Рефрактерна анемія з надлишком бластів-2 (РАНБ-2)	Цитопенія Бласти 5-19% Палички Ауера +/-<1 г/л моноцитів	Одно- або мультилінійна дисплазія 10-19% бластів Палички Ауера +/-
Мієлодиспластичний синдром неklasифікований (МДС-Н)	Цитопенія Бласти відсутні або поодинокі Палички Ауера відсутні	Однолінійна дисплазія в гранулоцитах або мегакаріоцитах <5% бластів Палички Ауера відсутні
МДС, асоційований з ізольованою 5q-	Анемія Кількість тромбоцитів нормальна або підвищена Бласти відсутні або	Нормальна або підвищена кількість мегакаріоцитів з гіподольчатими ядрами < 5% бластів Відсутні палички Ауера Ізольована цитогенетична аномалія del(5q)

	визначаються рідко (<1%)	
--	-----------------------------	--

Діагностика

Гематологічне дослідження:

- повний клінічний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитарної формули, морфологічна характеристика
- еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів.
- мієлограма, трепанобіопсія здухвинної кістки;
- цитогенетичне дослідження.

Біохімічне дослідження крові:

- вміст фолатів, В12 в плазмі и еритроцитах;
- еритропоетин, залізо, ЗЗЗП загальна і латентна, феритин, насичення трансферина залізом;
- ЛДГ, білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфотаза, сечова кислота, креатинін, гаптоглобін, пряма проба Кумбса, СРБ.

Гемолітичні проби:

- електрофорез білків плазми, бета2-мікроглобулін;
- функціональні тести щитовидної залози, електрофорез гемоглобінів;
- антитіла до фактору Кастла.

Вірусологічне дослідження:

- ВІЛ;
- Парвовірус В19;
- ЦМВ;
- Гепатити.

Лікування

Лікувальна тактика залежить від встановленої за IPSS (Міжнародна прогностична бальна система) групи ризику.

Міжнародна прогностична бальна система (IPSS)

Фактор прогнозу	0 балів	0,5 бала	1 бал	1,5 бала	2 бали
Бласти у к/мозку (%)	<5	5-10	11-20	–	21-30
Кількість цитопеній	0 – 1	2 – 3	–	–	–
Каріотип	Нормальний, -Y, del(5q), del(20q)	Усі інші аномалії	–	≥3 аномалій або аномалії хромосоми 7	–

Після підрахунку суми балів за IPSS встановлюють групу ризику.

Група ризику	Кількість балів
Низького (Low)	0
Проміжного-1 (Int-1)	0,5 – 1,0
Проміжного-2 (Int-2)	1,5 – 2,0
Високого (High)	≥2,5

Група ризику	Кількість балів	Медіана виживання (в роках)*	Трансформація в ГМЛ (25% ризику в роках)*
Низького (Low)	0	5,7	9,4
Проміжного-1 (Int-1)	0,5 – 1,0	3,5	3,3
Проміжного-2 (Int-2)	1,5 – 2,0	1,1	1,1
Високого (High)	≥2,5	0,4	0,2

*показники без проведення лікування

Лікування хворих груп низького та проміжного-1 ризику.

За наявності симптоматичної анемії і рівні сироваткового ЕПО<500 mU/ml у хворих з РА рекомендовано препарати рекомбінантного еритропоєтину

(рЕПО) по 40-60 тис. МО 1-3 рази на тиждень +/- препарати гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) в дозі 1-2 мкг/м² (при РАКС Г-КСФ призначають відразу). При відсутності ефекту - децитабін (5-денні курси у добовій дозі 20 мг/м² довенно в 1-годинній інфузії кожні 24 години). Цикли повторюють кожні 4 тижні доки зберігається відповідь. Хворим, що не відповіли на лікування, рекомендується проведення Ало-ТСГК.

При РА за наявності симптоматичної анемії та рівні сироваткового ЕПО > 500 mU/ml хворим молодшого віку з гіпоцелюлярним кістковим мозком, з наявністю гена пароксизмальної нічної гемоглобінурії (PNH) застосовують імуносупресивну терапію: антилімфоцитарний /антитимоцитарний імуноглобулін (АЛГ/АТГ) самостійно або в комбінації з циклоспорином А. Схеми застосування такі ж, як при апластичній анемії. Найбільш раціональний курс АЛГ/АТГ – 15-20 мг/кг/добу внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів. Циклоспорин А можна призначати також без попереднього застосування АЛГ/АТГ, починаючи лікування з дози препарату 10-15 мг/кг/добу, а пізніше переходять на дозу 5 мг/кг/добу протягом багатьох місяців (до 12 місяців). У всіх інших хворих у першій лінії показане застосування децитабіну (5-денні курси у добовій дозі 20 мг/м² довенно в 1-годинній інфузії кожні 24 години). Цикли повторюють кожні 4 тижні доки зберігається відповідь.

За наявності тромбоцитопенії або нейтропенії першою лінією терапії є гіпометилуючі препарати (децитабін), при неефективності - показана імуносупресивна терапія (антитимоцитарний глобулін, циклоспорин).

Лікування хворих груп проміжного-2 та високого ризику.

Пацієнтів цих груп слід поділити на дві категорії: тих, що підлягають інтенсивним програмам лікування, і тих, що не є кандидатами для інтенсивної терапії. Критерії відбору: вік, загальний стан, супутня патологія, психосоціальний статус.

За наявності донора – алотрансплантація стовбурових гемопоетичних клітин. За відсутності донора – застосування гіпометилуючих препаратів (децитабін) або інтенсивна хіміотерапія, як при гострій лейкемії. У пацієнтів,

що не підлягають режимам інтенсивної терапії – децитабін або малі дози цитостатичних препаратів (цитарабін по 20 мг два рази на день, мелфалан по 5 мг/д).

Підтримуюча терапія:

- трансфузії еритроцитів та тромбоцитів (CMV-негативних, опромінених – у кандидатів до аlogenної трансплантації);
- антибіотики;
- амінокапронова кислота, інші гемостатичні препарати;
- хелатуючі препарати (деферасірокс перорально по 200-500 мг/д) – необхідно розпочинати лікування після 20 проведених трансфузій еритроцитів. Проводити до зниження рівня феритину <1000 ng/ml;
- гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори у нейтропенічних хворих з інфекційними ускладненнями або разом з рекомбінантним еритропоетином у хворих з РАКС і низьким рівнем ЕПО.

Критерії ремісії:

- велика цитогенетична відповідь: зникнення цитогенетичних аномалій, мала цитогенетична відповідь $\geq 50\%$ редукція аномальних метафаз;
- повна ремісія: у кістковому мозку < 5% бластів та відсутні диспластичні ознаки; у периферичній крові - гемоглобін > 110 г/л, нейтрофіли $\geq 1,5$ Г/л, тромбоцити ≥ 100 Г/л;
- часткова ремісія $\geq 50\%$ зменшення бластів у кістковому мозку або зміна первинного підтипу МДС на підтип нижчої категорії ризику.

Після виписки зі стаціонару хворі повинні знаходитись під диспансерним спостереженням у гематолога. Контрольні огляди з розгорненим аналізом крові хворим, що одержують супресійну терапію, слід проводити 1 раз на місяць. Хворим у стадії ремісії - 1 раз в 2-3 місяці.

1.1.4. Контрольні питання, тести вихідного рівня знань, клінічні завдання

Контрольні питання

1. Визначення поняття анемії.
2. Класифікація анемій за патогенезом.
3. Опитування та збір анамнезу у пацієнта з анемією.
4. Клініко-лабораторні особливості діагностики гострої постгеморагічної, залізо, В12-фоліводефіцитної, гемолітичної, гіпопластичної анемії.
5. Ступені тяжкості анемій.
6. Класифікація залізодефіцитних анемій.
7. Терапія основних видів анемій.
8. Диференційна діагностика гіпохромних анемій.
9. Основні напрямки лікування та лікарські препарати при різних анеміях.
10. Поняття про анемію хронічних захворювань. Диференційна діагностика з залізодефіцитною анемією.

Тести вихідного рівня знань

1. Лабораторні ознаки постгеморагічної анемії проявляються через:
 - А. 3 дні
 - В. 1-2 дня
 - С. 12 годин
 - Д. Перші години після початку кровотечі
2. Час прояви ретикулоцитарного кризу після гострої крововтрати:
 - А. 4-5-й день
 - В. 10-й день
 - С. 1-2 доби
 - Д. Перші години
3. Невідкладні заходи після гострої крововтрати:
 - А. Трансфузія еритроцитарної маси
 - В. Трансфузія крові
 - С. Вітамінотерапія

Д. Відновлення об'єму циркулюючої крові

4. Зміни в периферичній крові і біохімічних показниках при хронічній залізодефіцитній анемії:

А. Значне зниження вмісту гемоглобіну, колірного показника, сироваткового заліза, вміст феритину

В. Зниження кількості гемоглобіну та еритроцитів при нормальному феритині

С. Наявність анемії, лейкоцитозу, нейтрофілезу

Д. Наявність анемії, лейкоцитозу, гіпертромбоцитозу

5. Для залізодіфецитної анемії характерний зміст ретикулоцитів:

А. 0,5% і нижче

В. 1-2%

С. 2-6%

Д. 40%

6. Для якого захворювання характерне різке зниження коефіцієнта насиченості трансферином?

А. Залізодефіцитна анемія

В. В12-дефіцитна анемія

С. Апластична анемія

Д. Гемолітична анемія

7. Чи показана гемотрансфузія при залізодефіцитній анемії

А Ні

В. Так

С. Показана при вмісті гемоглобіну нижче 100 г / л

Д. За життєвими показниками

8. Чи можлива корекція дефіциту заліза дієтою:

А Ні

В. Так

С. Можлива за допомогою прийому продуктів рослинного походження

Д. Можлива за допомогою продуктів тваринного походження

9. Особливості лейкограми при мегалобластній анемії:

А. Еозинофілія

В. Лімфоцитоз, моноцитоз

С. Лейкопенія, гігантські полісегментовані нейтрофіли, макроцитарність еритроцитів

Д. Лейкоцитоз, базофілія

10. Курс лікування при дефіциті вітаміну В12 триває:

А. 4 тижні

В. 2 місяці

С. 1-2 місяці

Д. 2 тижні

11. Доза вітаміну В12 при загостренні В12-дефіцитної анемії:

А. 500 грам щодня протягом 2 тижнів, потім-підтримуюча терапія

В. 50-100 грам щодня

С. 1000 грамів через день

Д. 500 грам через день

12. При фолієводефіцитній анемії фунікулярний мієлоз спостерігається у хворих:

А. Чи не спостерігається

В. Які довго хворіють ентеритом

С. У чоловіків

Д. При поєднанні з дефіцитом вітаміну В12

13. Основний патогенетичний фактор хвороби Мінковського-Шоффара:

- А. Порушення структури мембранного білка еритроцитів спектрина
- В. Порушення секвестраційної здатності селезінки
- С. Наявність циркуляції антиеритроцитарних антитіл
- Д. Токсичний вплив на еритроцити

14. Картина крові при хворобі Мінковського-Шоффара:

- А. Мікросфероцитоз, анемія, ретикулоцитоз
- В. Анізоцитоз, зниження рівня еритроцитів, тромбоцитопенія
- С. Макроанізоцитоз кількості еритроцитів, зниження вмісту гемоглобіну
- Д. Нормоцитоз, зниження кількості еритроцитів

15. Основні клінічні ознаки вродженої мікросфероцитарної анемії:

- А. Макроцитарна анемія, інтоксикаційний синдром, гепатит
- В. Анемія, збільшення розмірів печінки, жовтяниця
- С. Жовтяниця, спленогепатомегалія, анемія
- Д. Анемія, ураження кісток скелета, пієлонефрит

16. Характерною особливістю гемолітичної анемії з внутрішньоклітинним гемолізом є:

- А. Виділення чорної сечі
- В. Гіпербілірубінемія, спленомегалія
- С. Тромбози периферичних судин
- Д. Високий рівень вільного гемоглобіну в сироватці крові

17. Вміст білірубіну при аутоімунній гемолітичній анемії з внутрішньосудинним гемолізом:

- А. Нормальний або незначно підвищений
- В. Нормальний
- С. Декілька підвищений
- Д. Різко підвищений

18. Діагностика аутоімунною анемії заснована на всьому перерахованому, крім:

- А. Серологічної діагностики за допомогою прямої проби Кумбса
- В. Визначення кількості ретикулоцитів
- С. Визначення рівня білірубіну і його фракцій
- Д. Визначення кількості циркулюючих імунних комплексів

19. Діагностика гіпопластичної анемії заснована на виявленні:

- А. Панцитопенії, переважанні жирового кісткового мозку над кровотворним, відсутності збільшення лімфовузлів печінки і селезінки
- В. Анемії, лімфаденопатії, тромбоцитопенії
- С. Гіперхромної анемії, збільшення розмірів печінки і селезінки
- Д. Гіперхромної анемії, гіпертромбоцитозу

20. Основний вид терапії гіпопластичної анемії:

- А. Глюкокортикоїди
- В. Імунодепресивна (антитімоцитарний глобулін, циклоспорин А)
- С. Спленектомія
- Д. Гемостатична

Правильні відповіді:

1 – В, 2 – А, 3 – Д, 4 – А, 5 – В, 6 – А, 7 – Д, 8 – А, 9 – С, 10 – С, 11 – А, 12 – Д,
13 – А, 14 – А, 15 – С, 16 – В, 17 – А, 18 – Д, 19 – А, 20 – В

Клінічні задачі

1. Хворий, 37 років, ліквідатор Чорнобильської аварії, скаржиться на загальну слабкість, наявність поодиноких синців на шкірі. У крові: Ер. - $2,5 \times 10^{12}$ / л, рет. - 0,1%, ЦП - 1,0, Л. - $2,2 \times 10^9$ /л, Тр. - 10×10^9 /л. В кістковому мозку визначаються явища гіпоплазії. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A. Гипопластична анемія.
- B. Гострий лейкоз.
- C. Хронічна променева хвороба.
- D. Агранулоцитоз.
- E. B12 - дефіцитна анемія.

2. У чоловіка, 52 років, який хворіє на ерозивний гастрит, прогресує загальна слабкість, серцебиття, запаморочення. Об'єктивно: блідість і сухість шкіри і слизових оболонок, аїгулярний стоматит. Пульс - 104 / хв. Тони серця приглушені, систолічний шум у верхівки і підстави серця. АД - 130/75 мм. рт. ст. Печінка і селезінка не пальпуються. У крові виражена гіпохромна анемія. Який патогенетичний фактор може бути найважливішим у розвитку анемії у даному випадку?

- A. Дефіцит вітаміну B12.
- B. Крововтрата.
- C. Інтотоксикація.
- D. Гемоліз еритроцитів.
- E. Дефіцит фолієвої кислоти.

3. Хворий на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки скаржиться на загальну слабкість, задишку при незначному навантаженні, бажання їсти крейду. Об'єктивно: хворий блідий, виявляються трофічні зміни шкіри. Аналіз крові: Ер. - $3,3 \times 10^{12}/л$; Нь - 90 г/л; КП - 0,75; рет. - 2%; залізо крові - 5,6 мкмоль / л. Яке ускладнення розвинулося у хворого?

- A. Гемолітична анемія.
- B. Залізодефіцитна анемія.
- C. Еритремія.
- D. Апластична анемія.
- E. B12 - фолієводефіцитна анемія.

4. Хворий, 35 років, протягом 10 років працював на меблевій фабриці. Під час роботи використовував ксилол. З підозрою на хронічну інтоксикацію, хворий був госпіталізований. Встановлено анемічний синдром, а в крові панцитопенія. Яка форма анемії характерна для даної інтоксикації?

A. Порушення синтезу РНК і ДНК клітин.

B. Залізодефіцитна.

C. Гемолітична.

D. Апластична.

E. Піридоксіндефіцитна.

5. Чоловік, 65 років, після обстеження встановлено діагноз В12-дефіцитної анемії, призначено лікування. Через тиждень був узятий контрольний аналіз крові. Що буде раннім критерієм ефективності проведеної терапії?

A. Збільшення кількості лейкоцитів.

B. Підвищення рівня гемоглобіну.

C. Зниження КП крові.

D. Нормобластичне кроовотворення.

E. Збільшення кількості ретикулоцитів.

6. Жінка 26 років скаржиться на загальну слабкість, підвищену ламкість нігтів, випадіння волосся. Об'єктивно: пульс - 94 / хв .; АТ - 100/70 мм. рт. ст. Шкіра бліда. У крові: НЬ - 90 г / л; Ер. - $3,5 \times 10^{12}$ / л; КП - 0,7; ШОЕ - 20 мм / год. Рівень сироваткового заліза - 8,7 мкмоль / л. Яке призначення треба зробити хворому?

A. Переливання цільної крові.

B. Препарати заліза парентерально.

C. Переливання еритроцитарної маси.

D. Препарати заліза всередину.

E. Вітамін В12 в / м.

7. Жінка 60 років скаржиться на загальну слабкість, відчуття тяжкості в епігастральній ділянці, «відрижку» після їжі. Об'єктивно: температура тіла - 36,6 ° С; ЧДД - 20 / хв .; пульс - 96 / хв .; АТ - 115/70 мм. рт. ст. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді. Аналіз крові: Ер. - $2,0 \times 10^{12}$ / л; Нь - 100 г / л; КП - 1,5; ШОЕ 28 мм / год. Виявлено антитіла до паріетальних клітин шлунка.

Яка найбільш переважна тактика лікування анемічного синдрому у хворої?

- А. Призначити препарати заліза всередину.
- В. Призначити препарати соляної кислоти.
- С. Призначити вітамін В12.
- Д. Призначити препарати заліза парентерально.
- Е. Призначити переливання еритроцитарної маси.

8. У жінки 35 років виникла підозра на апластичну анемію. З діагностичною метою призначили пункцію кісткового мозку. Які зміни в пунктаті кісткового мозку очікується виявити?

- А. Абсолютний лімфоцитоз.
- В. Заміщення кістковомозкових елементів фіброзною тканиною.
- С. Переважання мегалобластів.
- Д. Наявність бластних клітин.
- Е. Заміщення кістковомозкових елементів жировою тканиною.

9. У гематологічне відділення госпіталізували жінку, 24 років, зі скаргами на біль в попереку, в правому підребер'ї, різку слабкість. Тиждень тому перехворіла на грип. Об'єктивно: шкіра і слизові оболонки бліді і жовтушні, печінка на 1 см виступає з-під реберної дуги, чутлива. У крові: Ер. - 2×10^{12} / л; Нь - 64 г / л; КП - 0,9; Л. - 12×10^9 / л; рет. - 8%. Білірубін - 38 мкмоль / л; переважно за рахунок непрямого. Пряма проба Кумбса - позитивна. Який попередній діагноз?

- А. Хвороба Маркіафави-Мікеле.
- В. Надбана аутоімунна гемолітична анемія.

- С. Вроджена гемолітична анемія.
- Д. Хвороба Аддісона-Бірмера.
- Е. Гіпопластична анемія.

10. Чоловік, 37 років, скаржиться на напади болю в правому підребер'ї, які з'явилися 2 роки тому, загальну слабкість. З 16 років - періодична іктеричність шкіри. Об'єктивно: шкіра і слизова оболонка іктеричні, язик обкладений, лімфатичні вузли не збільшені, живіт болючий і напружений в правому підребер'ї. Гепатоспленомегалія. У крові: Ер. - $2,4 \times 10^{12}/л$; Нь - 84 г/л; КП - 1,0; рет. - 22%; осмотична резистентність еритроцитів знижена; мікросфероцитоз; ШОЕ - 22 мм / год. Білірубін непрямої - 56 мкмоль / л. Який найбільш ймовірний патогенез анемії у хворого?

- А. Соматична мутація еритроїдних клітин.
- В. Порушення активності ферментів в еритроцитах.
- С. Порушення структури або синтезу ланцюгів глобіну.
- Д. Вплив антитіл на еритроцити.
- Е. Генетичний дефект мембрани еритроцитів.

Правильні відповіді на клінічні задачі

1 – А, 2 – В, 3 – В, 4 – D, 5 – Е, 6 – D, 7 – С, 8 – Е, 9 – В, 10 – Е.

2. ДРУГЕ ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ

ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ ЛЕЙКОЗИ (ЛЕЙКЕМІЇ)

Актуальність проблеми обумовлена тим, що в умовах екологічного імунодефіциту у населення, пов'язаного з діяльністю людини (аварії на атомних електростанціях, підводних лодках, забруднення ґрунту, хімічні викиди в атмосферу, водний басейн, фізичні фактори сотових телефонів, вишок і т.д.) зростає різке виникнення лейкозогенних хромосомних мутацій, активації онкогенів , що може привести до лейкемії. Якщо в перші роки після аварії на

ЧАЕС у дорослих мало місце збільшення захворюваності на гострі лейкемії, хронічний мієлоцитарним лейкозом, то зараз спостерігається ріст і розповсюдженість захворювання сублейкемічним мієлозом або ідіопатичним мієлофіброзом (незначні зміни в крові з вираженою спленогепатомегалією за рахунок фіброзу), лімфомами і плазмоцитомами. У дітей найбільш поширений гострий лімфобластний лейкоз. Своєчасна діагностика і лікування, особливо останнього, в значній кількості випадків дозволяє досягти тривалої ремісії і вилікування пацієнтів.

Навчальні цілі для студентів:

- навчитися грамотно збирати анамнез у пацієнтів;
- ознайомитися з методами діагностики лейкемій;
- навчитися трактувати результати загального аналізу крові та мієлограми;
- навчитися правильно призначати лікування при різних лейкеміях;
- ознайомитися з основними положеннями гемотрансфузійної терапії.

Тести вихідного рівня знань по лейкемії

1. Основні критерії діагностики гострого лейкозу:

А. Анемія

В. Омолодження лейкоцитарної формули крові

С. Бластоз в кістковому мозку (> 30%)

Д. Панцитопенія

2. Картина периферичної крові при гострому лейкозі:

А.Тромбоцитопенія, анемія, юні нейтрофіли

В. Лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво до промієлоцитів, еозинофільно-базофільна асоціація, тромбоцитоз

С. Високий відсоток бластних клітин, зниження кількості зрілих клітин

Д. Гіпертромбоцитоз, помірний лейкоцитоз

3. Зміни периферичної крові при алейкемічній формі гострого лейкозу:

А. Нейтрофілїоз

В. Анемія, тромбоцитопенія

С. Відсутність бластів, лімфоцитоз

Д. Еозинофілія

4. Збільшення лімфатичних вузлів і селезінки частіше зустрічаються при лейкозі:

А. Мієлобластному

В. Промієлоцитарному

С. Монобластному

Д. Лімфобластному

5. Картина периферичної крові в розгорнутій стадії хронічного миєлолейкоза:

А. Лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво до промієлоцитів, еозинофільно-базофільна асоціація, тромбоцитоз

В. Анемія, тромбоцитопенія, юні нейтрофіли

С. Помірний лейкоцитоз, гіпертромбоцитоз

Д. Високий відсоток бластних клітин, зниження кількості зрілих клітин.

6. Картина периферичної крові в розгорнутій стадії хронічного лімфолейкоза:

А. Абсолютний лейкоцитоз, лімфоцитоз

В. Лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво

С. Анемія, тромбоцитопенія, лейкоцитарний провал

Д. Помірний лейкоцитоз, тромбоцитопенія

7. Найбільш часті ускладнення при хронічному лімфоцитарному лейкозі:

А. Геморагічний синдром

В. Інфекційні (бактеріальні та вірусні) ускладнення

С. Виразкова хвороба 12-палої кишки

Д. Дихальна недостатність

8. Діагностичні критерії мієломної хвороби:

А. Висока швидкість осідання еритроцитів, лейкоцитоз, біль в кістках

В. Наявність плазматичних клітин в кістковому мозгу більше 10%, вогнищ деструкції в кістках, парапротеїнемія

С. Диспротеїнемія в біохімічному аналізі крові без М-градієнта

Д. Поліклональна протеїнурія

9. Найбільш характерні зміни периферичної крові при мієломній хворобі:

А. Анемія, висока швидкість осідання еритроцитів

В. Лейкопенія, нейтрофіліоз

С. Гіперлейкоцитоз

Д. Лейкопенія, лімфоцитоз

10. Метод дослідження для визначення варіанту гострого лейкозу:

А. Цитологічний

В. Гістологічний

С. Цитохімічний

Д. Імунологічний

Правильні відповіді:

1 - С, 2 - С, 3 - С, 4 - Д, 5 - А, 6 - А, 7 - В, 8 - В, 9 - А, 10 - С.

2.1. ЗМІСТ ТЕМИ

2.1.1. ГОСТРІ ЛЕЙКОЗИ (ЛЕЙКЕМІЇ)

Гостра мієлоїдна лейкемія (МКБ-10: С92.0, С92.4, С92.5, С93.0, С94.0, С94.2)

Гостра лімфоїдна лейкемія (МКБ-10: С91.0, С91.5)

Гостра лейкемія – гетерогенна група пухлинних захворювань крові, що характеризується ураженням кісткового мозку морфологічними незрілими (бластними) клітинами та інфільтрацією ними різних тканин і органів.

Гострий лейкоз займає провідне місце в структурі захворюваності гемобластозами, складаючи майже 1/3 від їх загальної кількості.

В основі клінічних проявів гострих лейкемій лежать анемічний, гіперпластичний, геморагічний, імунодефіцитний з інфекційно-запальними ускладненнями, виразково-некротичний синдроми.

Історія

Першоопис лейкозу в медичній літературі відноситься до 1827 року, коли французький лікар Альфред Арман-Луї-Марі Вельпо описав хворобу 63-х річного садівника, яка проявилася лихоманкою, слабкістю, каменями в нирках

та збільшенням печінки і селезінки. Вельпо зауважив, що кров хворого нагадувала за консистенцією «рідку вівсянку». В 1845 році в Единбурзі патолог Джон Хьюз Беннет опублікував повідомлення про декілька випадків смерті хворих, у яких виявилася збільшеною селезінка, а «кров була змінена за кольором і консистенцією». Для опису змін крові Беннет вжив термін «лейкоцитемія».

Термін «лейкемія» (за грецькою: «біла кров») був введений знаменитим німецьким патологом Рудольфом Вирховим у 1856 році. Будучи першим дослідником, який застосував світловий мікроскоп в гістопатології, він описав надмірну кількість лейкоцитів у хворих з клінічними проявами, що описали Вельпо та Беннет.

З розвитком сучасних методів досліджень прийшло розуміння багатьох деталей процесу виникнення і розвитку лейкозів. Уже в 1877 році Пауль Ерліх розробив способи фарбування мазків крові, що дозволив йому детально описати нормальні та змінені лейкоцити. У 1889 році Вільгельм Ебштайн ввів термін «гострий лейкоз». Термін «мієлоїдний» був введений Нойманом в 1869 році, коли він відкрив, що лейкоцити утворюються в кістковому мозку (давньогрецький: μυελός, мієлос = кістковий мозок). Способи діагностики лейкозу, вивчення мазка кісткового мозку вперше було описано Мозлером в 1879 році. І, нарешті, в 1900 році Негелі, що розділив лейкози на мієлоцитарні та лімфоцитарні описав злякисну клітину гострого мієлоїдного лейкозу – мієлобласти.

Етіологія, епідеміологія.

Існуючі на сьогодні теорії виникнення лейкемії свідчать про поліетіологічність їх походження. Був виявлений ряд факторів, що сприяють виникненню гострої лейкемії-вплив шкідливих речовин, іонізуюче випромінювання та генетичний вплив.

«Пре-лейкозні» порушення кровотворення, такі, як мієлодиспластичний синдром, мієлопроліферативний синдром можуть привести до гострої мієлобластної лейкемії; ймовірність захворювання залежить від їх форми.

Протипухлинну хіміотерапевтичну дію приносять алкілюючі речовини, які збільшують ймовірність виникнення гострої мієлобластний лейкемії в подальшому. Захворюваність гострою мієлобластною лейкемією пов'язана з попереднім лікуванням (хіміотерапією інших пухлин) зростає. Такі форми досягають 10-20% від усіх випадків. Найвища ймовірність захворювання розгортається через 3-5 років після хіміотерапії. Інші препарати, особливо епіподофілотоксини та антрацикліни, ускладнюються постхіміотерапевтичними лейкозами. Лейкози такого виду часто пояснюються специфічними змінами в хромосомах лейкозних клітин. Експериментальні і клінічні дослідження доводять, що гостра лейкемія може бути викликана тривалим неконтрольованим використанням бутадіону, левоміцетину, цитостатичних препаратів, а також контакт з фарбами які містять хлор, метилетилкетон, бензолом, пестицидами. Існує спадково підвищена ймовірність захворювання на гостру лейкемію. Існує велика кількість сімейних випадків, коли захворюваність перевищувала середню статистичну. Імовірність виникнення гострої мієлобластний лейкемії у найближчих родичів хворого втричі вище.

Відомо, що на тлі генетичних порушень, таких як хвороба Дауна, анемія Фанконі, синдрому Блума, Клайнфельтера, Віскотта-Олдріча, спостерігається підвищена захворюваність на гостру лейкемію. Найчастіше це синдром Дауна, при якому ймовірність гострої мієлобластний лейкемії підвищена в 10-18 разів. Епідеміологічними дослідженнями встановлено виникнення сімейної гострої лейкемії у однойцевих близнюків. Однак, генетичні порушення розглядаються як основа для лейкемій, що розвиваються під впливом хімічних і фізичних чинників, опромінення або вірусу. Причиною гострої лейкемії може бути неконтрольований вплив іонізуючої радіації, що підтверджується зростанням захворюваності серед населення після атомного бомбардування японських міст Хіросіми і Нагасакі.

Вірусна теорія походження лейкемій у птахів і гризунів доведена виділенням вірусу Гросса мишей і вірусу Рауса курей, які здатні ініціювати

пухлинний процес не тільки у їх носіїв, а й у мавп, і трансформувати гемопоетичні клітини людини в культурі тканини. Науково доведено роль вірусу у виникненні Т-клітинної лейкемії та лімфоми Беркїтта у людини при порушенні імунітету, особливо, функції протипухлинного нагляду.

Рівень захворюваності гострої мієлоїдної лейкемії збільшується з віком, середній вік виявлення захворювання становить 63 роки. На гостру мієлобластну лейкемію припадає близько 90% всіх гострих лейкозів у дорослих, у дітей вона зустрічається рідко. Гостра мієлобластна лейкемія частіше зустрічається у чоловіків, захворюваність співвідноситься як 1,3 до 1.

Існують деякі географічні відмінності в захворюваності на гостру мієлобластну лейкемію. У дорослих найвища захворюваність доводиться на Північну Америку, Європу і Океанію, а в Азії та Латинській Америці вона нижче. І навпаки, дитяча гостра мієлобластна лейкемія зустрічається рідше в Північній Америці і в Індії, ніж в інших частинах Азії. Ці відмінності можуть визначатися генетичними особливостями населення та особливостями навколишнього середовища.

Патогенез

На даний час доведено клональне походження пухлини. Злоякісними клітинами при гострій лейкемії виступають бласти.

У нормальному гемопоезі бласти є незрілими попередниками лейкоцитів; нормальні бласти поступово дозрівають, перетворюючись в нормальні лейкоцити. Однак, при гострій лейкемії в якомусь із бластів накопичуються генетичні зміни, які блокують клітину в незрілому стані, зупиняючи процес клітинної диференціації. Сама по собі така мутація не викликає лейкоз, але коли «зупинка диференціації» поєднується з іншими мутаціями, які призводять до втрати генетичного контролю клітин, результатом виявляється некероване розмноження незрілого клітинного клону, що визначає клінічну сутність гострої лейкемії.

У 2008 році була повністю визначена послідовність генів в геномі хворого на гостру мієлобластну лейкемію. Отримана із лейкозних клітин ДНК була

порівняна з ДНК, отриманої з здорової шкіри і в лейкозних клітинах були виявлені мутації декількох генів, які раніше не вважалися пов'язаними із захворюванням.

Велика розманітність і генетична неоднорідність гострої лейкемії виходить із-того, що лейкозна трансформація може виникнути багатоетапність диференціації клітини. Сучасні схеми класифікації гострої лейкемії визнають факт залежності течії лейкозу від того, на якому етапі зупинилася диференціація.

Цитогенетичний аналіз інформативний для субкласифікації гострих лейкемій. Ретельний аналіз дозволив ідентифікувати кілька генів, які грають інтегральну роль в лейкемогенезі. Хоча ще мало вивчені функції цих онкогенів, припускають, що вони беруть участь в контролі за клітинну проліферацію і диференціювання. Структурні зміни хромосом можуть привести до активації онкогенів і порушення клітинного регулювання і відповідно до злоякісної трансформації.

Специфічні цитогенетичні відхилення виявляються у багатьох хворих на гостру лейкемію. Зміни хромосом прогностично значимі. Хромосомні транслокації кодують синтез гібридних білків, найчастіше, факторів транскрипції - допоміжних білків - помічників РНК-полімерази, змінені властивості яких можуть привести до зупинки диференціації.

Клінічні прояви і симптоми гострої лейкемії виникають тому що, клітини лейкозного клону порушують діяльність нормальних клітин і прагнуть витіснити їх з кісткового мозку. Це призводить до нейтропенії, анемії і тромбоцитопенії, що найчастіше визначає симптоми гострої лейкемії. У патогенезі лейкемії важливу роль грають процеси метастазування стовбурових клітин, що мутували, які можуть переноситися і імплантуватися на стадії як доброякісного, так і злоякісного розвитку. Розміщуватися у різних органах і тканинах, клітини, що мутували, дають початок формуванню екстремедулярного вогнища кровотворення, що клінічно може проявлятися

гепато- і/або спленомегалією, лімфаденопатією, лейкемідами на шкірі, нейролейкемією та ін.

У окремих випадках у хворих розвиваються хлороми - щільні пухлини з лейкозних клітин за межами кісткового мозку, які можуть викликати різні симптоми залежно від локалізації.

Класифікація гострої лейкемії

Класифікація гострої лейкемії обґрунтована на морфологічних, цитохімічних, іммунофенотипічних та цитогенетичних характеристиках клітин. Найчастіше використовують класифікацію гострої лейкемії - це давня франко-американо-британська (1976 ФАБ) система і сучасніша система ВООЗ.

На підставі морфологічних та цитохімічних ознаках діагноз гострої лейкемії встановлюють, коли більше 30% клітин кісткового мозку являються бластами. Уся гостра лейкемія ділиться на 2 основні групи:

- Лімфобластна лейкемія;
- Мієлобластні лейкемії (нелімфобластні).

Цитохімічна оцінка бластних клітин при різних варіантах гострої лейкемії має характерні ознаки. У лімфобластах реакція на мієлопероксидазу та ліпіди (судан чорний В) негативна, PAS- реакція на вміст глікогену - позитивна. При мієлобластній лейкемії реакція на мієлопероксидазу і ліпіди позитивні, а PAS-реакція негативна.

FAB класифікація гострої миєлобластної лейкемії

Незважаючи на переваги класифікації ВООЗ, FAB класифікація досі широко застосовується. Згідно неї, існує дев'ять підтипів гострої мієлобластної лейкемії від M0 по M8, ґрунтуючись на типах клітин - попередників лейкоцитів, і на мірі зрілості змінених клітин. Визначення злоякісних клітин проводять на підставі зовнішніх ознак при світловій мікроскопії і/або цитогенетичному аналізі, виявляючи зміни, що лежать в основі відхилень, в хромосомах. У різних підвидів гострої мієлобластної лейкемії різний прогноз і відповідь на лікування.

До перерахованих підтипів відноситься гостра мієлобластна лейкемія, що не входить в класифікацію ВООЗ за вказаними цитогенетичними критеріями.

- M0 мінімально-диференційний гострий мієлобластний лейкоз
- M1 гострий мієлобластний лейкоз без дозрівання
- M2 гострий мієлобластний лейкоз з дозріванням t (8;21) (q22;q22), t (6;9)
- M3 гострий промієлоцитарний лейкоз (ОПЛ) t (15;17)
- M4 гострий мієломоноцитарний лейкоз inv (16) (p13q22), del (16q)
- M4eo гострий мієломоноцитарний лейкоз з еозинофілією кісткового мозку inv (16), t (16;16)
- M5 гострий монобластний лейкоз (M5a) або гострий моноцитарний лейкоз (M5b) del (11q), t (9;11), t (11;19)
- M6 гострий еритроїдний лейкоз, включаючи гострий еритролейкоз (M6a), дуже рідкісний гострий чистий еритроїдний лейкоз (M6b), гострий змішаний еритролейкоз і чистий еритроїдний лейкоз (M6c)
- M7 гострий мегакаріобластний лейкоз t (1;22)

Класифікація гострої мієлобластної лейкемії за ВООЗ

Система класифікації гострого мієлоїдного лейкозу по ВООЗ розроблена з урахуванням системи ФАБ, має на меті ефективніше клінічне застосування і враховує найбільш прогностично значимі ознаки захворювання.

Підвиди гострого мієлоїдного лейкозу по класифікації ВООЗ:

- Гостра мієлобластна лейкемія з характерними генетичними змінами
- Гостра мієлобластна лейкемія з мультилінійною дисплазією. Цей підвид включає хворих з попереднім мієлодиспластичним синдромом або миєлопроліферативною хворобою або з характерними для них цитогенетичними змінами. Частіше зустрічається у літніх людей та відрізняється несприятливим прогнозом.

- Підвиди гострої мієлобластної лейкемії і мієлодиспластичний синдром, пов'язані з попереднім лікуванням хіміопрепаратами і/або променевою терапією, після яких виникає гостра мієлобластна лейкемія і/або

мієлодиспластичний синдром, пов'язані з попереднім лікуванням хіміопрепаратами і/або променевою терапією, після яких виникає гостра мієлобластна лейкемія і/або мієлодиспластичний синдром. При цьому лейкозі можуть бути характерні зміни в хромосомах, прогноз при них часто буває гірший.

- Незвичайні фенотипи гострого мієлоїдного лейкозу.

Морфологічні підтипи гострої мієлобластної лейкемії включають багато виключно рідкісних підтипів, які не включені в класифікацію ФАБ. Усі вони, за винятком гострого мієлоїдного дендритноклітинного лейкозу включені в класифікацію ВООЗ. У списку нижче перераховані ці підтипи.

Гострий базофільний лейкоз

Гострий еозинофільний лейкоз

Гострий тучноклеточний лейкоз

Гострий мієлоїдний дендритноклітинний лейкоз

Гострий панмієлоз з мієлофіброзом

Мієлоїдна саркома.

Підвид «мієлопроліферативні захворювання, пов'язані з Синдромом Дауна» включає хворих як з короткочасними (минуцями) мієлопроліферативними станами на тлі синдрому Дауна, так і з гострою мієлобластною лейкемією на фоні синдрому Дауна.

Бувають такі підвиди гострого лейкозу, при яких змінені лейкоцити неможливо визначити як лімфоцити або гранулоцити, або коли присутні злоякісно змінені клітини обох ростків. Такі лейкози іноді називають біфенотиповими гострими лейкозами.

ФАБ-класифікація гострих лімфобластних лейкемій

L1 - малі лімфобласти з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, з ядром правильної форми;

L2 - більше гетерогенні лімфобласти з великою кількістю блідої цитоплазми, неправильної форми ядром;

L3 - великі лімфобласти (як при лімфомі Беркітта) з ядром неправильної форми, великою виразною нуклеолою і вакуолізованою цитоплазмою.

Імунологічний фенотип лейкозних клітин при В-клітинній гострій лімфобластній лейкемії

Антиген	Лімфоїдна клітина-попередник	Пре-пре-В	Загальний В	Пре-В	Дозрілі В
TdT	+	+	+	+	-
HLA-DR	+	+	+	+	+
CD34	+	+	+	-	-
CD19	-	+	+	+	+
CD79a	-	+	+	+	+
cyCD22	-	+	+	+	+
sCD22	-	-	+	+	+
CD24	-	+	+	+	+/-
CD72	-	+	+	+	+
CD10	-	-	+	+	-
CD20	-	-	-	+	+
cyIgM	-	-	-	+	+
slgM	-	-	-	-	+

Імунологічний фенотип лейкомічних клітин при Т-клітинній ГЛЛ

Антиген	Лімфоїдна клітина-попередник	Пре-пре-Т	Кортикальні тимоцити	Медулярні тимоцити	Дозрілі Т
TdT	+	+	+	+	+
HLA-DR	+	+	-	-	-
CD34	+	+	-/+	-	-
CD7	-	+	+	+	+
cyCD3	-	+	+	+	+
CD5	-	+	+	+	+
CD2	-	-	+	+	+
CD1	-	-	-	+	-
sCD3	-	-	-	-	+
CD4	-	-	+/-	+/-	+/-
CD8	-	-	+/-	+/-	+/-

Примітка: - відсутня експресія антигена; -/+ - експресія антигена у менше 50% хворих; +/- - експресія антигена у більшості хворих; + - експресія антигена завжди позитивна

Гостра лімфобластна лейкемія за класифікацією ВООЗ (2008) спирається на онтогенез і біологічні властивості клітин. Серед підтипів лінії В або Т виділяються форми хвороби, які ідентифіковані генетично і молекулярно, а у інших робоча назва "Некласифіковані гострі лімфобластні лейкемії". Форма Беркітта є лейкемізацією лімфоми Беркітта, що нині класифікується, як новоутворення з дозрілих В-лімфоцитів.

Діагностика

Зміни співвідношення клітинних елементів в загальному аналізі крові - перше, що приходить на думку щодо можливості гострої лейкемії. Найбільш частим виявляється лейкоцитоз - підвищення загальної кількості лейкоцитів, з появою бластних форм, «лейкемічним провалом» - відсутністю дозріваючих нейтрофілів (промієлоцитів, мієлоцитів, юних форм), на відміну від хронічної мієлоїдної лейкемії. Але буває так, що гостра лейкемія проявляється ізольованим зниженням тромбоцитів, еритроцитів, а кількість лейкоцитів може виявитися навіть зниженою (лейкопенія) - алейкемічна стадія гострої лейкемії, коли разом з проявом пригнічення нормального кровотворення лейкозні клітини ще не "вийшли" з кісткового мозку в периферичну кров, що необхідно диференціювати з гіпоплазією кровотворення, мієлодиспластичним синдромом (рефрактерною анемією).

Для остаточного діагнозу мають бути виявлені зміни, що відповідають гострій лейкемії в аналізі аспіраційного біоптату кісткового мозку (стерильна пункція) - наявність 30% і більше бластних клітин, при високій його клітинності.

Кістковий мозок і кров досліджують світловою мікроскопією і потоковою цитометрією (імунофенотипування) для встановлення діагнозу і диференціювання варіантів гострої лейкемії. Цитохімічні барвники для мазків крові і кісткового мозку виявляються дуже корисними для диференціальної

діагностики гострої мієлобластної і лімфобластної лейкемії для виділення підтипів гострої мієлобластної лейкемії.

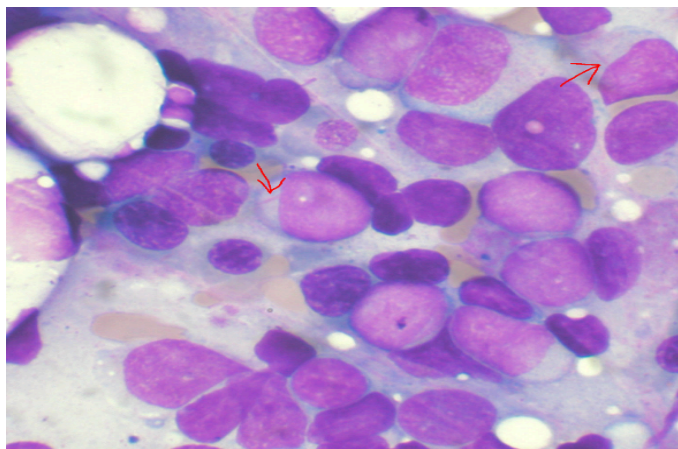
Зразок крові або кісткового мозку перевіряють на присутність хромосомних транслокацій звичайними цитогенетичними засобами, або засобом флуоресцентної гібридизації «in situ». Генетичні дослідження проводять для виявлення характерних мутацій, які можуть впливати на перебіг захворювання.

У плановому порядку проводять біохімічне дослідження крові (нирковий, печінковий комплекс, лактатдегідрогеназа, сечова кислота, при гострій лімфобластній лейкемії електроліти крові), коагулограма.

Ро-граму органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини, малого тазу, заочеревинного простору, дослідження цитозу спинномозкової рідини (для виключення нейролейкемії) є обов'язковими при підозрі на гостру лімфобластну лейкемію, моноцитарного підтипу гострої мієлобластної лейкемії. Відповідно до широко використовуваних критеріїв класифікації ВООЗ діагноз гострої мієлобластної лейкемії встановлюється у тому випадку, якщо в крові і/або кістковому мозку більше 20% клітин представлені мієлобластами.

Мінімальними діагностичними критеріями є:

- наявність паличок (тілець) Ауера у бластах (Мал. 7);
- наявність високої активності хлорацетатестерази і неспецифічної естерази при цитохімічному дослідженні.



Мал. 7. Стрілкою показана паличка Ауера при гострій мієлобластній лейкемії

При імунофенотипуванні з використанням моноклональних антитіл на поверхні клітин повинно виявлятися 2 або більше мієлоїдних маркерів і не більше 2-х лімфоїдних маркерів. Діагноз гострої мієлобластної лейкемії з мінімальними ознаками диференціювання (M0 варіант) і гострого мегакаріобластного лейкозу (M7) виставляють при експресії на бластних клітинах специфічних для них антигенів.

Оскільки гострий промієлоцитарний лейкоз вимагає унікального лікування з високою ефективністю. Дуже важливо швидко підтвердити або відкинути цей лейкоз із-за стрімкого розвитку геморагічних ускладнень синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Для цього часто використовують флюоресцентну гібридизацію «in situ», виконану на крові або кістковому мозку, оскільки нею легко виявляється хромосомна транслокація (t[15;17]) специфічна для гострого промієлоцитарного лейкозу.

Діагностичне значення має молекулярно-біологічне дослідження клітин кісткового мозку та периферичної крові з визначенням транскриптів AML1/ETO, CBFB/MYH11, PML/RAR α . При біохімічному дослідженні можуть бути підвищені рівні сечової кислоти, лактатдегідрогенази.

Гостру мієлобластну лейкемію слід ретельно диференціювати від мієлодиспластичного синдрому або мієлопроліферативного синдрому, які лікуються по-різному.

Діагноз гострої лімфобластної лейкемії встановлюється за наявності в аспіраті кісткового мозку, у ряді випадків в периферичній крові 20% і більше лімфобластів. Мінімальними діагностичними критеріями є: негативна реакція на мієлопероксидазу і неспецифічну естеразу, позитивна реакція клітин на термінальну дезоксинуклеотид трансферазу. При імунофенотипуванні на поверхні клітин повинно виявлятися 2 або більше лімфоїдних маркерів і не більше 2-х мієлоїдних маркерів. Доцільно використати як цитохімічне, так і імунофенотипове дослідження для уточнення варіанту гострої лімфобластної лейкемії.

Діагностичне значення має молекулярно-біологічне дослідження клітин кізкового мозку і периферичної крові з визначенням транс крипту bcr/abl, реаранжирування TCR α/β або $\gamma\delta$, генів важких і легких ланцюгів імуноглобулінів.

Клінічні особливості перебігу гострих мієлоїдних лейкемій

Клінічні прояви гострої мієлоїдної лейкемії пов'язані із заміщенням нормального гемопоезу лейкемічними клітинами і розвитком анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії з відповідною симптоматикою, а так само з лейкемічною інфільтрацією не кровотворних органів.

Недостатнє утворення гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів обумовлює високу сприйнятливість хворого до інфекцій - попри те, що лейкемічні клітини походять від попередників лейкоцитів, здатність протистояти інфекціям у них відсутня. Ранні ознаки гострої мієлобластної лейкемії часто невизначені і неспецифічні, і можуть бути схожими на ознаки грипу. Зниження кількості еритроцитів (анемія) може викликати втому, блідість, задишку, серцебиття. Нестача тромбоцитів призводить до пошкоджень шкіри і підвищеної кровоточивості.

Початок прояву захворювання може бути гострим, з інтоксикацією, кровоточивістю, інфекційними ускладненнями. Спонтанна кровоточивість слизових оболонок, у жінок тривалі менструації. Іноді захворювання протікає безсимптомно, і лейкоз виявляється загальним аналізом крові в ході профілактичного огляду.

Сплено- і гепатомегалія виявляються менш ніж у 25% хворих, але зазвичай вони незначні і безсимптомні. Збільшення лімфовузлів при гострій мієлобластній лейкемії трапляється нечасто, на відміну від гострої лімфобластної лейкемії. Інфільтрація бластами не обмежується кістковим мозком, а може спостерігатися у будь-яких внутрішніх органах. У 10% випадків розвиваються зміни шкіри у вигляді ущільнень (хлором). Зрідка при гострій мієлобластній лейкемії виникає Синдром Світа, він же паранеопластичний синдром - запалення шкіри навколо уражених хлоромою ділянок.

Спостерігаються метаболічні порушення, обумовлені лейкемічним процесом. Можуть розвиватися великі пухлини, так звані гранулоцитарні саркоми. Частіше вражаються шкіра, кістки, особливо грудина, ребра, очі, але гранулоцитарні саркоми можуть локалізуватися і у будь-яких інших органах.

Порушення дихання у хворих гострою мієлобластною лейкемією часто пов'язане з інфекцією. При великій кількості циркулюючих бластних клітин в крові (більше 100 000 в 1 мл) можуть розвивається диспное і гіпоксемія внаслідок лейкостазу в капілярах легень. Анемія може призводити до дисфункції серця. Внаслідок тромбоцитопенії часто розвиваються геморагії на сітківці ока.

Промієлоцитарний підтип гострої мієлобластної лейкемії характеризується блискавичним перебігом з розвитком гострого синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, що вимагає своєчасного його виявлення та лікування, передбачених безповоротних геморагічних ускладнень.

Клінічні особливості перебігу гострої лімфобластної лейкемії

Клінічні прояви гострої лімфобластної лейкемії пов'язані, як і при гострій мієлобластній лейкемії, із заміщенням нормального гемопоезу лейкемічними клітинами та розвитком анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії з відповідною симптоматикою, а так само з лейкемічною інфільтрацією не кровотворних органів (частіше вражається шкіра, центральна нервова система, яєчка).

Клінічні ознаки: загальна слабкість, втрата маси тіла, лихоманка, нічна пітливість, зазвичай з'являються за декілька тижнів до встановлення діагнозу, але вони можуть бути не дуже вираженими. Біль в кістках і суглобах спостерігається частіше у дітей. Інфекційні захворювання і геморагічний синдром визначають в 1/3 хворих. Збільшення лімфатичних вузлів, спленомегалія і гепатомегалія зустрічаються частіше, ніж при гострій мієлобластній лейкемії. Дебют захворювання може бути гострим у вигляді некротичної ангіни, високої лихоманки (лейкозна інтоксикація) без ознак запалення, вираженого геморагічного синдрому.

При рентгенографії органів грудної клітини виявляють розширення середостіння у 15% хворих. Ураження лейкозним процесом центральної нервової системи спостерігається в 5-10% випадків. Найчастіше до патологічного процесу залучаються VI і VII пари черепних нервів. Головний біль, нудота, блювота виникають внаслідок інфільтрації твердої мозкової оболонки бластами. При цьому порушується відтік спинномозкової рідини з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Кількість лейкоцитів знижена у 1/3 хворих, нормальна або помірно збільшена у половини хворих гострою лімфобластною лейкемією, і лише у 16% може спостерігатися значний лейкоцитоз на момент встановлення діагнозу. Міра нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії варіює. При гострій лейкемії швидкість зсідання еритроцитів зазвичай збільшена, але може бути і нормальною.

Стадії гострих лейкемій

- I. Початкову стадію діагностувати практично не вдається.
- II. Перший гострий період захворювання - характеризується значним пригніченням кровоутворення, високим бластозом в кістковому мозку (більше 30%).
- III. Кістковомозкова ремісія - це стан, при якому в пунктаті кісткового мозку знаходять не більше 5% бластних клітин, загальна кількість лімфоїдних клітин складає менше 40%. Екстрамедулярні лейкемічні проліферати відсутні.
- IV. Одужанням від гострої лейкемії вважають ремісію впродовж 5 років без рецидивів.
- V. Рецидив - повернення ознак гострої лейкемії, який може бути кістковомозковим або позакістковомозковим.
- У1. Термінальна стадія - поняття умовне, відбиває сучасні терапевтичні можливості інкурабельних станів пухлинної прогресії.

Прогностичні чинники згідно цитогенетичних аномалій при гострих
лімфобластних лейкеміях

Фактор	Ознаки низького ризику	Ознаки високого ризику
Вік	Молодий (< 35 років)	Старший вік (> 35 років)
Цитогенетичний/ молекулярно- генетичний	Нормальний диплоїдний або гіпердиплоїдний каріотип	t(9;22)/BCR-ABL t(4;11)/ALL1-AF4 t(1;19)/E2A-PBX1
Рівень лейкоцитів	< 30 г/л	> 30 г/л (В-лінійний) > 100 г/л (Т-лінійний)
Імунофенотип	Кортикальний Т-гостра лімфобластна лейкемія (CD1a+)	Про-В-гостра лімфобластна лейкемія (CD10-) Пре-/про-Т-гостра лімфобластна лейкемія (суCD3+) Зрілий Т-гостра лімфобластна лейкемія (CD1a-, sCD3+)
Час досягнення повної ремісії	<3–4 тижні	>3–4 тижні

Прогностичні групи ризику при гострих мієлобластних лейкеміях

Група ризику	Цитогенетичні аномалії
Сприятливий (better-risk)	Наявність t(8;21), або inv(16), або t(15;17), <i>незалежно</i> від наявності інших аномалій
Стандартний (intermediate-risk)	Нормальний каріотип, наявність +8 або t(9;11)
Несприятливий (poor-risk)	Наявність комплексних (≥ 3) аномалій, -5, -7, 5q-, 7q-, аномалії 11q23 (за виключенням t(9;11)), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)

Лікування гострих лейкемій

Лікування гострих лейкемій складається з індукції ремісії, консолідації (закріплення) ремісії, підтримуючої терапії, лікування рецидивів, резистентних

форм. Для індукції ремісії використовують схеми поліхіміотерапії, які складені за гістогенезом пухлинної клітини і фази клітинного циклу, прогностичних чинників рецидиву. Метою індукційної терапії є досягнення повної ремісії за рахунок зменшення кількості лейкозних клітин до не виявлюваного рівня; мета консолідуючої терапії полягає в ліквідації залишкових, не виявлених сучасними методами залишків хвороби і лікування. Проводять трансплантацію стовбурових клітин крові.

Крім того, при гострих лімфобластній, монобластній, миєлобластній лейкеміях проводять профілактику нейролейкемії протягом всього часу індукції ремісії, консолідації і періоду ремісії.

Лікування лімфобластних (лімфоїдної) лейкемії

Основними препаратами для лікування гострих лімфобластних лейкемій являються: дексаметазон, вінкрисин, Л-аспарагіназа, даунорубіцин, циклофосфан, цитозар, 6-меркаптопурін, тіогуанін, метотрексат в різних комбінаціях, інгібітори тирозинкінази (Hoelzer [1992]).

Профілактику нейролейкемії здійснюють ендолюмбальним введенням метотрексату в дозі 12 мг/м² (але не більше 15 мг), цитозара в дозі 30 мг і дексаметазона в дозі 4 мг. Опромінювання голови в сумарній дозі 24 Гр проводять впродовж 2,5-3 тижнів в дозі 1,5 Гр на сеанс з двох латеральних полів.

Найважливішими прогностичними чинниками, які визначають стратегію терапії у первинних хворих гострою мієлобластною лейкемією, являються:

- вік,
- відповідь на індукційну терапію (швидкість і повнота),
- група ризику згідно виявлених цитогенетичних аномалій,
- міра гіперлейкоцитозу (несприятливий при лейкоцитозі більше 100 г/л),
- наявність або відсутність мутацій гена тирозинкінази FLT3.

Лікування нелімфобластних (мієлоїдних) лейкемій

Для індукції ремісії гострої мієлобластної лейкемії, окрім промієлоцитарного підвиду, використовують такі схеми поліхіміотерапії: FLAG, "7+3", "5+2", ТАД-

9, складовими яких є цитозар в середніх та високих дозах, антрациклиновий антибіотик (ідарубіцин, даунорубіцин), этопозид, 6-меркаптопурін, мітоксантрон.

Спосіб індукційної хіміотерапії під назвою "7+3" походить від того, що в цьому режимі передбачаються 7 днів безперервного інфузійного вливання цитарабіна, при цьому в перші три дні одночасно болісно вводиться антрациклиновий антибіотик. При такому способі лікування ремісія настає майже у 70% хворих на гостру мієлобластну лейкемію.

Підвид М3 гострий промієлоцитарний лейкоз лікується препаратом транс-ретиноєвої кислоти (третиноїн) на додаток до індукційної терапії антрациклином. При лікуванні гострого промієлоцитарного лейкозу треба враховувати можливість розвитку синдрому диссемінованого внутрішньосудинного згортання внаслідок попаданню гранул промієлоцитів в периферійну кров. Лікування гострого промієлоцитарного лейкозу винятково ефективно, це достовірно доведено безліччю документованих випадків лікування. Для досягнення ремісії необхідно провести 1–2 курса поліхіміотерапії.

Вид консолідації ремісії визначається індивідуально залежно від прогностичних чинників і загального стану здоров'я хворого. При прогностично несприятливих підвидах лейкозу (наприклад, при inv (16), t (8;21) і t (15;17) зазвичай призначають хіміотерапію за тими ж схемами, але у більш високих дозах. Кількість консолідуючих курсів 3-4. Хворим з високим ризиком рецидиву (наприклад, за наявності цитогенетичних змін, супутнього мієлодиспластичного синдрому, або при гострій мієлобластній лейкемії, пов'язаній з попереднім лікуванням), зазвичай рекомендується трансплантація алогенних стовбурових клітин гемопоетического ряду, якщо дозволяє загальний стан і є відповідний донор. При гострій мієлобластній лейкемії із середньою вірогідністю рецидиву (при нормальних цитогенетичних показниках або з такими цитогенетичними змінами, які не потрапляють в групи ризику) питання консолідаційного лікування визначається рядом специфічних показників: - віком хворого,

загальним станом його здоров'я, системою цінностей і нарешті, наявністю донора відповідних стовбурових клітин.

Підтримувальну терапію призначають через 7-10 днів після закінчення курсу консолідації. Лікування в період ремісії проводять щомісячно, призначаючи поліхіміотерапію курсами. Повна ремісія досягається у 50-70% дорослих хворих з вперше виявленою гострою мієлобластною лейкемією, різниця залежить від прогностичних чинників. Тривалість ремісії залежить від прогностичної якості початкового лейкозу. В основному, усі випадки ремісії без додаткового, консолідуючого лікування закінчуються рецидивом.

2.2. ХРОНІЧНІ ЛЕЙКОЗИ

ХРОНІЧНІ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НОВОУТВОРЕННЯ

У 1951 р. В. Дамешека ввів термін «хронічні мієлопроліферативні захворювання» (ХМЗ), під якими об'єднав справжню поліцитемію, есенційну тромбоцитемію (ЕТ), ідіопатичний мієлофіброз (ІМФ), хронічний мієлолейкоз.

У 2001 р Всесвітня організація охорони здоров'я в цю класифікацію включила хронічний нейтрофільний лейкоз, хронічний еозинофільний лейкоз / гіпереозинофільний синдром і мієлопроліферативні захворювання, неклассифіцируемые раніше. У 2008 р відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я термін ХМЗ був змінений на «мієлопроліферативні новоутворення» (ХМПН).

До групи ХМПН відносяться захворювання, що виникають на рівні ранніх попередників мієлопоез, всі нащадки яких (гранулоцитарний ряд) відбуваються з пухлинної лінії клону.

Хронічний мієлоїдний лейкоз

МКХ-10: С 92.1

Хронічна мієлоїдна лейкемія - це клональное мієлопроліферативному захворювання, що виникає в результаті лейкемических трансформацій

полипотентной стовбурової клітини з характерною проліферацією гранулоцитарного паростка кровотворної системи.

Вперше хронічна мієлоцитарна лейкемія була описана в 1845 р. англійським лікарем Джоном Беннет. Хронічна мієлоцитарна лейкемія- єдине захворювання системи крові, при якому встановлена специфічна хромосомна аномалія (філадельфійська

Ph-хромосома) - транслокація (9; 22) (див. Малюнок нижче). Ця мутантна хромосома отримала свою назву за місцем роботи її першовідкривачів, Пітера Ноуелла (Пенсільванський університет) і Девіда Хангерфорд (Онкологічний центр Фокса Чейза), які вперше описали її в 1960 році у Філадельфії (штат Пенсільванія, США).

Важливе значення має той факт, що в цю транслокацію залучені ABL1 (Abelson) прото-онкоген 9-ї хромосоми і BCR (breakpoint cluster region - точка перелому кластера регіону) ген 22-ї хромосоми. У підсумку на 22-й хромосомі (Ph-хромосома) утворюється химерний ген BCR / ABL, який кодує білок, що володіє високою тирозинкіназної активністю - p210 або 190 BCR-ABL. У хворих з експресією білка p190 BCR-ABL (транскрипт e1a2) захворювання протікає більш агресивно.

Химерний ген виявляється в 95% випадків хронічної мієлоцитарній лейкемії і, як вважається на сьогодні, разом з білком грає провідну роль в патогенезі захворювання. Майже у 5% хворих на хронічну мієлоцитарній лейкемію цей ген не визначається (так звані Ph-негативні випадки). У частині цих хворих наявність характерною аномалії може бути підтверджено на молекулярному рівні.

Епідеміологія

Захворюваність на хронічний мієлоцитарний лейкоз - 1-1,5 випадку на 100 тис. населення і становить від 7% до 15% серед всіх лейкемій дорослих. Чоловіки хворіють частіше за жінок. Пік захворюваності припадає на вік 40-50 років. Особи молодше 20 років, хворіють дуже рідко.

Патогенез

Захворювання проходить дві фази - доброякісну (моноклонового) і термінальну злоякісну (поліклонову). У моноклональній фазі хронічної мієлоцитарній лейкемії стовбура клітина повністю управляється геном BCR-ABL, але зберігає здатність до диференціювання. Її зріла клітинна популяція повноцінно функціонує. Надалі, в поліклональній фазі відбувається необоротна трансформація клітини в більш агресивну внаслідок нестабільності генома, викликаної самим геном BCR-ABL.

За клінічним перебігом хронічної мієлоцитарній лейкемії виділяються стадії:

- хронічна: рання, пізня;
- акселерації;
- термінальна (владний криз).

Рання хронічна стадія хронічної мієлоцитарній лейкемії диференціюється надзвичайно рідко і випадково, іноді при дослідженні периферичної крові з іншої причини, за умови уважного ставлення лікаря-терапевта, який звертає увагу на найменші зрушення в аналізі крові. Пізня хронічна стадія хронічної мієлоцитарній лейкемії - це період розгорнутих клініко-гематологічних проявів.

Хронічна стадія є моноклоновою і характеризується тирозин-кіназною активністю, яка призводить до вираженої гіперпроліферації гранулоцитів з порушенням їх дозрівання і активацією проліферації мегакариоцитарного ланки кровотворення. Тривалість моноклонової стадії дуже варіабельна, і під впливом адекватної сучасної терапії може досягати 12-15 років (в середньому до 5 років).

Фаза акселерації - перехід в термінальну. Термінальна стадія хронічної мієлоцитарній лейкемії (стадія бластного кризу) - поліклонова трансформація.

Фаза акселерації характеризується утворенням нових хромосомних аберацій в стовбурих клітинах. Крім транслокації (9; 22) виявляється трисомія (8; 19), ізохромосома 17, внаслідок чого розвивається блок диференціювання мієлоїдних бластних клітин і зростання їх кількості.

Лімфоїдний владний криз пов'язаний з аномалією хромосоми 7. Такі цитогенетические зрушення свідчать, що захворювання перейшло в поліклоновую стадію і набуло термінальний злоякісний характер.

У міру прогресії захворювання в організмі хворого накопичуються незрілі попередники гранулопоеза, утворюються екстремедулярні осередки гемопоезу в різних органах і тканинах, а так само пригнічується еритропоез і мегакаріоцитопоеза. Перераховані характерні порушення є результатом посилення проліферативної активності клітин, блокування процесів апоптозу, прогресуючого порушення диференціювання і процесів міграції клітин кісткового мозку, які спровоковані клональної еволюцією.

Клініко-гематологічна картина

Захворювання на ранній хронічній стадії виявити практично ніколи не вдається. У 30% пацієнтів скарги відсутні.

Першими клінічними ознаками хронічної стадії хронічної мієлоцитарної лейкемії є: підвищена стомлюваність, сонливість, втрата маси тіла, відчуття тяжкості і іноді періодичний біль в лівому підребер'ї, пітливість, нездужання, стомлюваність. При об'єктивному обстеженні звертає увагу спленомегалія різного ступеня вираженості. Іноді збільшення селезінки виявляється тільки за допомогою УЗД або комп'ютерної томографії та протягом багатьох місяців пальпаторно воно не визначається. Спленомегалію зумовлює мієлоїдна метаплазія в селезінці.

Для периферичної крові в цей період захворювання характерний нейтрофільний лейкоцитоз більше 25 г / л, часто 100-300 г / л, із зсувом до одиничних миелоцитів і промиелоцитів. В окремих випадках спостерігаються поодинокі бластні клітини, але без атипових ознак. При цьому відсутня «лейкемічний провал» і кількість бластних клітин має бути менше 10%, на відміну від гострої лейкемії.

Зміст еритроцитів і концентрація гемоглобіну тривалий час залишаються майже незмінними. У більшості хворих кількість тромбоцитів в межах норми, у 10-15% пацієнтів спостерігається тромбоцитопенія (не менше 100 г / л), а в

20-30% випадків виявляється тромбоцитоз і гіпертромбоцитоз, який може досягати $1500-2000 \times 10^9$ г / л і більше .

Кістковий мозок в хронічній стадії багатий клітинними елементами, але морфологія клітин в цей період захворювання не відрізняється від норми. Однак, при підрахунку формули крові виявляється омолодження гранулоцитарного ряду, часто спостерігається «базофільно-еозинофільна асоціація» - одночасне збільшення вмісту базофілів і еозинофілів, кількості бластних клітин менше 10% (при нормі до 5%).

Патологічними ознаками гранулоцитів кісткового мозку в цей період захворювання є порушення їх кількості або відсутність в них азурофільних і специфічних гранул, зниження вмісту мієлопероксидази, лужної фосфатази в зрілих нейтрофілах, що може використовуватися при диференціальному діагнозі з іншими мієлопроліферативні захворювання або лейкоїдною реакцією нейтрофільного типу.

У хронічній стадії хронічної мієлоцитарній лейкемії при цитогенетичному дослідженні в кістковому мозку виявляється 85-95% Ph-позитивних клітин. При гістологічному дослідженні кісткового мозку виявляється майже повне витіснення жиру гранулоцитарні клітки, активізація мегакариоцитарного паростка.

Астенічний синдром в період хронічної стадії хронічної мієлоцитарній лейкемії обумовлений посиленням розпадом клітин і іноді супроводжується підвищенням вмістом сечової кислоти в крові (гіперурикемія) з утворенням каменів в нирках і печінці або гістамінемія (продукується гранулоцитами).

Якщо не проводиться або проводиться неадекватна терапія, патологічний процес прогресує і переходить в проміжну стадію акселерації (СА).

Ця стадія характеризується поступовим збільшенням селезінки, зростанням кількості лейкоцитів більше 100×10^9 г / л. Наявність бластних клітин в периферійній крові та кістковому мозку в межах 10-20%; сума бластних клітин і промиелоцитів більше або дорівнює 30%; число базофілів крові більше 20%; персистируюча тромбоцитопенія ($<100 \times 10^9$ / л), не пов'язана з терапією, або

персистуючий тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9 / \text{л}$), який не піддається терапії; у більшості пацієнтів виявляється анемія. Відзначаються виражені ознаки дисгранулоцитопоеза, поява в мазках з пунктата кісткового мозку гіпергранулярних промиелоцитів і міелоцитів, кільцевих сидеробластів, пельгеровської аномалії нейтрофілів або еозинофілів, мегакаріоцитів з малими округлими ядрами. Цитостатичні препарати, які використовувалися в хронічній стадії, втрачають ефективність. Зміна терапевтичної тактики може на короткий час повернути перебіг хвороби в хронічну стадію.

Клінічно владний криз проявляється невмотивованою лихоманкою, болями в трубчастих кістках, швидким зростанням розмірів селезінки (часто з інфарктами в ній) і печінки, утворенням лейкеміди в шкірі. В окремих випадках розвиваються осередки саркомний зростання в лімфатичних вузлах. Ці прояви хвороби пов'язані з виникненням нових мутантних субклонов, нездатних до диференціації, а лише активно проліферують, витісняючи попередній клон нормальних клітин. В останні роки, внаслідок досить високої ефективності терапії, що застосовується, і подовження термінів життя хворих в термінальній стадії, почастишали випадки нейролейкемії, яка за ознаками подібна до нейролейкемії при гострих лейкеміях.

У периферичній крові в цій стадії спостерігається нормоцитарна анемія, поява у великій кількості ядерних еритроїдних клітин, наростання лейкоцитозу, тромбоцитопенії. У лейкограмме - поява більш 10% бластних клітин, збільшується кількість промиелоцитів, знижується кількість зрілих гранулоцитів, більше 20% базофілів.

В кістковому мозку - подальша гіперплазія гранулоцитарного і мегакариоцитарного паростків, зростання кількості бластних клітин, звуження еритроїдного паростка. Зміст бластних клітин міелоцитів перевищує 50% всіх ядерних елементів. Кількість бластних клітин більше 20%. За морфологічними ознаками бласти в стадії бластного кризу відрізняються від клітин попередніх стадій - з'являються атипові форми з широкою цитоплазмою, неправильними контурами ядра і цитоплазми. Приблизно у 20-30% пацієнтів виявляються в

периферичної крові та кістковому мозку бласти мають лимфоїдну природу. У рідкісних випадках виявляються одночасно окремі популяції мієлоїдних і лімфоїдних бластів. В залежності від морфологічної та цитохімічної ідентифікації бластів визначається форма бластного кризу, який впливає на тактику лікування.

Розподіл на фази захворювання кілька умовно і залежить не тільки від клінічних та лабораторних даних, а також від прогностичних факторів виживання, залежать від виду і успіху лікування.

Діагноз і диференційний діагноз

Діагностичний алгоритм хронічного мієлолейкозу включає дослідження показників периферичної крові, Мієлограма, проведення цитогенетичного, молекулярно-генетичного, цитохімічного і імунологічного аналізу, а також в разі необхідності гістологічного дослідження пунктату і трепанобіоптате кісткового мозку.

Запідозрити і припустити з великою часткою ймовірності, що у пацієнта є хронічна мієлоцитарна лейкемія можливо при рутинному дослідженні периферичної крові (високий лейкоцитоз, зсув формули вліво, базофільно-еозинофільна асоціація).

Для встановлення діагнозу хронічної мієлоцитарній лейкемії і верифікації стадії захворювання обов'язково повинні бути виконані наступні лабораторні дослідження:

- 1) Визначення показників периферичної крові з підрахунком лейкоцитарної формули і тромбоцитів;
- 2) Вивчення пунктата кісткового мозку з підрахунком мієлограми;
- 3) Проведення цитогенетичного аналізу клітин кісткового мозку з розглядом не менше 20 метафазних пластинок. У тому випадку, коли результати цитогенетичного аналізу викликають сумнів, а також при отриманні негативної відповіді слід виконати молекулярно-генетичне тестування для виявлення гена BCR-ABL методом флуоресцентної гібридизації in situ - FISH (Fluorescence in situ hybridization) і / або якісної полімеразної ланцюгової

реакцією (Q-PCR). Його рівень визначають методом кількісного аналізу (RQ-PCR). З появою молекулярних методів (FISH і полімеразна ланцюгова реакція) з'явилася можливість виявляти химерний BCR-ABL ген, який визначається у всіх пацієнтів хронічній мієлоцитарній на лейкемію, в зв'язку з чим, в даний час зникло поняття «Ph-негативна хронічна мієлоцитарна лейкемія».

4) Для ідентифікації бластних клітин і судження про гетеро- або гомогенності клітинної популяції використовуються додаткові цитохімічні методи і імунофенотипування пухлинних клітин. Визначення варіанта бластного кризу необхідно для проведення цілеспрямованої терапії.

При найбільш поширеному мієлоїдному підваріант БК в лейкемічних клітинах визначаються позитивна реакція при виявленні активності мієлопероксидази і нафтол-AS-D-хлорацетатестерази, слабе дифузне фарбування цитоплазми клітин при визначенні активності кислої фосфатази і негативна реакція при виявленні активності кіслайнеспеціфіческой естерази. Однак, в ряді випадків в найменш диференційованих бластах при цитохімічним дослідженні активності мієлопероксидази не виявляється. У цих випадках для підтвердження мієлоїдній природи бластів проводиться імуноцитохіміческіє дослідження з використанням моноклональних антитіл до мієлопероксидази.

5) Встановлення мієлоїдній або моноцитарній спрямованості диференціювання бластних клітин можливо так само на основі виявлення експресії антигенів CD13, CD14, CD15, CD33 та інших. Взаємодія бластів з моноклональними антитілами, що реагують з антигенами CD41 і CD61, а також з глікофору і гемоглобіном А дозволяє ідентифікувати, відповідно, бластні клітини, які мають ознаки клітин мегакариоцитарного і еритробластичного ряду. При лімфоїдном варіанті БК хронічній мієлоцитарній лейкемії клітини мають цитоморфологічні ознаки лімфобластов. Активність мієлопероксидази в бластах не виявляється, при PAS-реакції в цитоплазмі виявляється глікоген у вигляді великих гранул або блоків. У більшості випадків лімфоїдного БК хронічній мієлоцитарній лейкемії лейкемічні клітини представлені

трансформованими клітинами-попередниками В-лімфоцитів. На поверхневих мембранах бластних клітин виявляється експресія антигенів CD10, CD19 і CD20. У ядрах клітин визначається термінальна дезоксинуклеотидилтрансферазою (TdT). Імуноглобуліни на поверхневих мембранах бластів не виявляються, і в рідкісних випадках в цитоплазмі виявляються важкі μ -ланцюга. У деяких хворих лейкемічний клон при БК хронічній мієлоцитарній лейкемії представлений ранніми клітинами-попередниками Т-лімфоцитів - CD3 + cyCD3 + CD7 + TdT +. У багатьох пацієнтів при лімфоїдному варіанті БК хронічній мієлоцитарній лейкемії на поверхневих мембранах лейкемічних клітин визначається коекспресія одного або більше мієлоїдних антигенів. У дуже рідкісних випадках в крові та кістковому мозку одночасно виявляються бласти мієлоїдного і лімфоїдного походження.

6) Додаткове значення для діагностики захворювання і визначення клінічної фази має гістологічне дослідження кісткового мозку. Гістологічне дослідження кісткового мозку у хворих на хронічну мієлоцитарній лейкемію проводиться з метою оцінки ступеня вираженості фіброзної тканини і можливого визначення скупчень бластних клітин, що може бути раннім проявом прогресуючої фази захворювання і БК.

7) Одночасно хворим на хронічну мієлоцитарній лейкемію рекомендовано HLA-типування потенційних кандидатів на проведення аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

В останні 10-15 років активно вивчають нові підходи до оцінки ступеня тяжкості захворювання, швидкості прогресії і результативності терапії препаратами інгібіторами тирозинкіназ, використовуючи маркери апоптозу.

Діагноз хронічної мієлоцитарній лейкемії ставиться на підставі клінічних (Гепато- і спленомегалії) і гематологічних даних, описаних вище. Захворювання слід диференціювати з лейкемоїдними реакціями мієлоїдного типу, які можуть бути при інфекційних захворюваннях (пневмонія, сепсис, туберкульоз і ін.), Злоякісних пухлинах різної локалізації.

Лікування

Лікування ранньої хронічної фази хронічної мієлоцитарній лейкемії починається відразу після встановлення діагнозу. В даний час препаратом першої лінії терапії для більшості хворих на хронічну мієлоцитарній лейкемію є іматиніб мезілат - інгібітор bcr-abl-тирозинкінази або нілотиніб. Вони селективно інгібують проліферацію і викликає апоптоз клітинних ліній, позитивних по BCR-ABL.

Препарати застосовується в дозі 400 мг двічі на добу постійно протягом того часу, поки хворий чутливий до них. При розвитку резистентності або непереносимості до них дозу збільшують до 600-800 мг / добу. При відсутності ефекту призначається інші препарати, які також відносяться до групи інгібіторів тирозинкінази (дазатиніб, понатиніб).

За результатами масштабного дослідження IRIS загальна п'ятирічна виживаність пацієнтів з хронічною мієлоцитарній на лейкемію, які беруть іматиніб, склала 90%; повний гематологічний відповідь (ПГО) був досягнутий в 98% випадків, великий цитогенетичний відповідь (БЦО) - у 92% хворих, повний цитогенетичний відповідь (ПЦО) - у 87%, велику молекулярну відповідь (БМО) - у 50% в разі призначення препарату в першій лінії терапії. При порівнянні ефективності застосування іматиніб у терапії першої лінії при хронічній мієлоцитарній лейкемії і лікування інтерферонами було виявлено значне збільшення загальної виживаності в групі іматиніб.

При розробці нілотиніб вдалося домогтися більш повного зв'язування активного метаболіту препарату з неактивною конформацією BCR-ABL-кіназного домену. Ефективна взаємодія з АТФ-зв'язуючим доменом забезпечує в 20-50 разів більшу інгибірующую активність нілотиніб в порівнянні з іматинібом. Препарат необоротно зв'язується з тирозинкіназ за допомогою освіти ліпофільних зв'язків. Вони набагато міцніше водневих зв'язків, утворених іматинібом і менш уразливі для точкових мутацій. Тасігма пригнічує все резистентні лінії клітин, що несуть мутації домену тирозинкінази,

крім T315I і Y253H. За силою інгібуючого ефекту дазатиніб в 300 разів активніше імадинібу і *in vitro* здатний пригнічувати більшість типів мутантних клонів, крім T315I. Препарат призначають хворим на хронічну мієлоцитарній на лейкемію, резистентним до імадинібу, в добовій дозі 140 мг. При його використанні в 74% випадків досягається ПГО, в 40% ПЦО.

Імадиніб, нілотиніб і дазатиніб не пригнічують прогресії лейкемічного клону клітин з мутацією T315I. В цьому відношенні перспективна розробка препарату понатиніб (AP24534). Його молекула була спеціально розроблена, щоб охопити молекулярні зміни в зв'язку з мутацією T315I.

Клінічне застосування інгібітора тирозинкінази імадинібу мезилату вимагає досить ретельного поетапного моніторингу, що включає дослідження різної складності виконання - від простого аналізу крові з дослідженням лейкоцитарної формули до цитогенетики і флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), полімеразна ланцюгова реакція, прямого молекулярного секвестрування BCR-ABL. Існуючий протокол моніторингу відповіді при хронічній мієлоцитарній лейкемії розроблений для адекватної оцінки часу досягнення і глибини ремісії. Виконання цих же аналізів дає можливість визначити причину розвитку резистентності до препарату у хворих, які не досягли повної або часткової ремісії.

За даними літератури, 20% хворих резистентні до терапії імадинібом. Розвиток первинної резистентності може бути пов'язано з генетичною гетерогенністю хронічній мієлоцитарній лейкемії; ще одна причина неоднорідності терапевтичної відповіді криється в індивідуальних відмінностях шляхів метаболізму препарату у кожного хворого на хронічну мієлоцитарній на лейкемію. Відомо, що супутня патологія шлунково-кишкового тракту, швидкість біотрансформації в печінці можуть істотно впливати на фармакокінетику препарату. Ефективність імадинібу в великій мірі залежить від рівня його внутрішньоклітинної концентрації, при цьому елімінації і зниження концентрації препарату в клітці може сприяти високий рівень експресії генів множинної лікарської стійкості (MDR1, ABCG2). У той же час транспорт

імаїнібу крізь клітинну мембрану є активним процесом і опосередкований продукцією транспортера hOCT1. При недостатньому синтезі цього мембранного транспортера знижується надходження препарату всередину патологічної клітини.

Частота мутацій збільшується пропорційно часу від розвитку хвороби до початку лікування імаїнібом. Однією з основних причин резистентності хронічній мієлоцитарній лейкемії до терапії таргетними препаратами розглядаються аномалії гена BCR-ABL: мутації кіназного домену гена BCR-ABL (Roche-Lestienne C. et al., 2002; Shah NP et al., 2002), особливо T315I, призводять до конформаційних змін BCR-ABL тирозинкінази і неефективності інгібіторів, а також поява додаткових копій (ампліфікації) гена BCR-ABL (de Lavallade H. et al., 2008), що обумовлюють збільшення синтезу аномальної тирозинкінази. Мутації і ампліфікація гена BCR-ABL призводять до стійкого зниження частоти досягнення цитогенетичного і молекулярного відповідей на терапію імаїнібом.

Вивчення характеру апоптотических реакцій в клітинах кісткового мозку хворих на хронічну мієлоцитарній на лейкемію в умовах індукції апоптозу *in vitro* представляється багатообіцяючим напрямком, оскільки спостереження за динамікою даного процесу в ході лікування може служити лабораторним маркером ефективності і допомагати у виборі раціонального лікування даного захворювання.

В час призначення описаної терапії рекомендують пошук донора стовбурових клітин. Потім рекомендується алоТСК для пацієнтів у ФА, які не досягають оптимальної відповіді. Хіміотерапія може знадобитися до алоТСК, щоб контролювати захворювання.

Призначення гідроксікарбаміда, інтерферону, агреліду в якості першої лінії терапії показані хворим старшого віку і тим, у яких є протипоказання до терапії інгібіторами тирозинкінази.

Гідроксікарбамід (гідроксимочевина, гідреа) використовується в дозі від 1-5 г / добу (40 мг / кг) зі зниженням дози вдвічі при зниженні кількості

лейкоцитів до 20 г / л і нижче. Доза препарату індивідуальна для підтримки лейкоцитів в межах норми.

Інтерферон-альфа призначається в дозі 3 млн од тричі на тиждень, що дозволяє контролювати гематологічні параметри у 75% пацієнтів з достіженимоу 10-15% - ПЦО, у 15-30% - БЦО. Як правило, лікування інтерферонаміасоціюється з подовженням часу прогресії захворювання і виживання. Комбінація з циторабін збільшує ПЦО до 25-35% випадків, проте не збільшує виживаність хворих. Ускладнення при інтерферонотерапії - грипоподібний синдром у вигляді загального недомогання, фебрильної реакції, анорексії, втрати маси тіла, депресії, що погіршує загальний стан у більшості хворих і їх якість життя.

У період акселерації або бластного кризу, дозу іматинібу підвищують до 600-800 мг / добу. Пацієнтів, які мають донора, направляють на алотрансплантацію кісткового мозку. Пацієнтам у фазі бластного кризу призначають курси поліхіміотерапії в залежності від типу бластного кризу (мієлоїдний, лімфоїдний).

У первинних інгібітори тирозинкінази мають пріоритет. У пацієнтів, які прогресують до фази акселерації або бластної кризи під час цієї терапії подальше лікування є менш ефективно. Пацієнтів, які підходять, рекомендується алоТСК.

У разі неконтрольованої стійкої БК алоТСК не рекомендується. Всі рекомендації щодо алоТСК передбачають, що пацієнт підходить для неї. При рецидиві після трансплантації кісткового мозку можуть бути успішно застосовані інгібітори тирозинкінази.

Критерії ремісії

Повний гематологічний відповідь (ПГО): тромбоцити ■ 450 г / л, лейкоцити ■ 10 г / л, формула крові без незрілих гранулоцитів і зміст базофілів ■ 5%, селезінка не пальпується. Моніторинг проводиться 2 рази в тиждень до отримання ПГО, а потім кожні 3 місяці.

Цитогенетичний відповідь (оцінка 20 метафаз): повний (ПЦО) Rh + метафаз 0%; частковий (ЧЦО) Rh + 1-35%; великий (БЦО) ПЦО + ЧЦО; малий (МЦО) Rh + 36-65%; мінімальний (МнЦО) Rh + 66-95%. Моніторинг здійснюється кожні 6 місяців до отримання ПЦО, а потім кожні 12 місяців.

Молекулярний відповідь (визначається в периферичній крові): повний (ПМО) транскрипти не виявляються; великий (БМО) - ■ 0,1%. Моніторинг здійснюється кожні 3 місяці.

Прогностичні критерії і чинники ризику

Як критерій прогнозу використовують модель Н. Kantarjian (1990ог.), Згідно з якою пацієнти поділяються на три групи ризику трансформації захворювання в прогресуючу або термінальну (бластних) стадії.

Ознаки несприятливого прогнозу: вік 60 років і більше; бласти в периферичній крові - 3% і більше; бласти в кістковому мозку - 5% і більше; базофіли в периферичній крові - 7% і більше або в кістковому мозку - 3% і більше; тромбоцити в периферичній крові - 700×10^9 / л і більше; спленомегалія (селезінка виступає на 10 см і більше з-під реберної дуги).

I група - низького ризику, має 0-1 фактор ризику;

II група - проміжного ризику, має два фактора ризику;

III група - високого ризику, має три і більше факторів ризику.

Залежно від приналежності хворого до відповідної групи ризику визначається тактика лікування. Пацієнти групи високого ризику підлягають трансплантації кісткового мозку або периферичних стовбурових клітин, при неможливості виконання цих заходів необхідна активна хіміотерапія.

Rh- негативні мієлопроліферативні новоутворення

(Справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, ідіопатичний мієлофіброз)

Попри всю різноманітність клініко-гематологічних критеріїв для Rh-негативних ХМПН загальними вважаються наступні характеристики:

1. Невідома етіологія, хоча існують теоретичні припущення, що причиною ХМПН можуть бути хімічні агенти, радіація, віруси.

2. Існування проліферації одної або декількох клітинних мієлоїдних ліній в кістковому мозку або в екстрамедулярних осередках кровотворення. По мірі розвитку хвороби відбувається генералізація мієлоїдній проліферації в селезінці, печінці, надниркових залозах.

3. Мієлопроліферація при ХМПН не зупиняється і відновлення нормального кровотворення при наявних методах лікування неможливо.

4. Гематологічна і клінічна картини ХМПН залежать від переважання проліферації однією з клітинних ліній і переважачого залучення в патологічний процес органу або органів.

5. ХМПН можуть переходити одне в інше або поєднуватися між собою, при цьому зустрічаються перехідні форми.

Істинна поліцитемія

МКХ-10: С 92.1

Справжня поліцитемія (еритремія, хвороба Вакеза) – відноситься до хвороб неопластичної клональної проліферації еритроїдного, мегакаріоцитарного і мієлоїдного паростків кровотворення. Це прогресуюче ХМПН, яке характеризується, в першу чергу, збільшенням маси еритроцитів, а у 2/3 хворих - одночасним збільшенням кількості лейкоцитів і тромбоцитів.

Етіологія і патогенез

Справжня поліцитемія (СП) - рідкісне захворювання - реєструється 3 випадки на 1 млн населення у людей старше 60 років, проте може розвиватися і в осіб більш молодого віку. Встановлена чіткий причинний зв'язок виникнення поліцитемії з радіоактивним опроміненням (описано серед опромінених в Японії), хімічними речовинами і бензином. У більшості хворих виявляється JAK2-V617F мутація. СП розвивається внаслідок пошкодження стовбурової клітини-попередниці мієлопоезу, проте існує думка, що проліферативний процес розвивається на рівні поліпотентної стовбурової клітини. Це пояснює залучення в патологічний процес всіх трьох клітинних ліній гемопоезу.

Клінічна картина

Захворювання характеризується тривалим і щодо доброякісним перебігом. У більшості пацієнтів тривалий безсимптомний період. Першими ознаками його можуть бути почервоніння рук і обличчя, або червоно-ціанотичне забарвлення шкіри обличчя, вух, носа, шиї, дистальних відділів кінцівок, ін'єкція (кровонаповнення) склер, слабкість, тяжкість в голові, кровотеча з ясен після екстракції зуба. Частими симптомами є головний біль, запаморочення, швидка стомлюваність, дзвін у вухах, пітливість, погіршення пам'яті, безсоння; оніміння, пощипування і біль в кінчиках пальців, свербіж шкірних покривів (у 50%), особливо після водних процедур (еритромеларгія), порушення зору. Порушення мікроциркуляції, схильність до підвищення тромбоутворення приводять до виникнення у таких хворих на ІХС, артеріальної гіпертензії, транзиторних порушень мозкового кровообігу, інсультів. Тромбози зустрічаються до 40% випадків, кровотечі - у 20% пацієнтів.

У 25% хворих можуть спостерігатися виразкові ураження травної системи внаслідок тромбозів судин шлунка і дванадцятипалої кишки, ішемії, порушення трофіки слизової оболонки. Іноді можуть виникати кровотечі з розширених варикозних вен стравоходу, шлунка, тромбози брижових судин. Спленомегалію виявляють до 80% випадків, вдвічі рідше спостерігається збільшення розмірів печінки.

Wasserman і Gilbert в 1966 році розділили симптоми клінічного перебігу істинної поліцитемії на три стадії:

I стадія - протікає безсимптомно, але вже спостерігаються тромботичні ускладнення. Характерна плетора (згущення крові). В аналізі крові помірний еритроцитоз, селезінка не збільшена. У гістологічному препараті кісткового мозку виявляються ознаки панмієлоза, в окремих випадках картина може не відрізнятися від норми.

II А стадія - еритремічна, характеризується метаплазією селезінки. Ця стадія може тривати 10-15 і більше років. У цей період захворювання розгорнута клінічна картина, описана вище. В аналізі крові еритроцитоз, рівень гемоглобіну перевищує норму. Кількість лейкоцитів і тромбоцитів в межах

норми або дещо вище, в лейкограмі нейтрофіліоз зі збільшенням паличкоядерних нейтрофілів і базофілів. В кістковому мозку тотальна трьох паросткова гіперплазія зі значним мегакаріоцитоз. У гістологічному препараті кісткового мозку - повне витіснення жирового кісткового мозку гіперплазорованою гемопоетичною тканиною з високим вмістом мегакариоцитів.

ІІВ - стадія характеризується тими ж клінічними симптомами, що й ІІАост., Але значно більш вираженими. В периферичній крові виявляється підвищений вміст гемоглобіну (до 200-220 г / л), еритроцитоз, тромбоцитоз, лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9 / л$ зі зсувом у формулі до мієлоцитів, зустрічаються поодинокі еритрокаріоцити. Лужна фосфатаза в нейтрофілах підвищена. В кістковому мозку, як і при ІІ А-стадії, виявляється панмієлоз, але вже з превалюванням гіперплазорованого гранулоцитарного паростка. При гістологічному дослідженні спостерігається ретикулярний і / або вогнищевий колагеновий мієлофіброз.

ІІІ стадія - анемічна. В периферичній крові зниження числа еритроцитів, тромбоцитів, лейкопенія, зменшення вмісту гемоглобіну. У збільшених печінці і селезінці відбувається мієлоїдна метаплазія. В кістковому мозку виражений мієлофіброз, вогнищевий мієлопоез майже збережений.

Діагностика

Діагностика справжньої поліцитемії базується на цитоморфологічному дослідженні крові, кісткового мозку, даних додаткових методів обстеження. Запідозрити СП можна у чоловіків в разі збільшення рівня гемоглобіну понад 170 г / л, кількості еритроцитів більше $6 \times 10^{12} / л$, у жінок - відповідно понад 150 г / л і $5,3 \times 10^{12} / л$. Найбільш інформативним є визначення загального обсягу еритроцитів за допомогою радіологічного методу, при справжній поліцитемії у чоловіків він перевищує 36 мл / кг, а у жінок - 32 мл / кг.

Крім перерахованих вище показників у хворих з істинною поліцитемією виявляють збільшення рівня гематокриту, з прогресуванням хвороби приєднується тромбоцитоз, може спостерігатися лейкоцитоз зі зрушенням

лейкоцитарної формули вліво до мієлоцитів; в 5-8 разів зростає в'язкість крові, швидкість осідання еритроцитів різко зменшена (0-2 мм / год). Збільшення активності лужної фосфатази нейтрофілів (180-300 у.о.) є патогномонічним для справжньої поліцитемії.

Дослідження пункту кісткового мозку часто мало інформативно, тому для верифікації діагнозу доцільно проводити гістологічне дослідження кісткового мозку (трепанобіопсія), за яким визначають гіперплазію еритроцитарного або всіх трьох паростків мієлопоез, помірне збільшення кількості еритро-і нормобластів. Це дослідження дозволяє диференціювати істинну поліцитемію від мієлофіброза. По-перше може бути випадок місце повного заміщення дирового депо гіперплазорованою гемопоетичних тканиною, особливо еритроїдна клітинами і мегакариоцитами, явища фіброзу відсутні або незначні. При мієлофіброзі виявляють змінену архітектоніку кістки, гемопоетичну тканину витіснена сполучної.

У сиворотці крові у хворих істинної поліцитемією виявляються підвищений рівень вітаміна В12, сечової кислоти, зниження рівня еритропоетину. У хворих з частими кровопусканнями може розвинути сідеропенії (дефіцит заліза).

Для об'єктивізації діагностики справжньої поліцитемії група Polycythemia Vera Study Group (PVSG) запропонувала дві категорії симптомів:

	Категорія А
A1	Збільшення загального обсягу еритроцитів вище 36 мл / кг у чоловіків і 32 мл / кг у жінок.
A2	Немає причин для вторинного еритроцитозу.
A3	Спленомегалія.
A4	Клональна аномалія (BCR-ABL негативний).
A5	Ендогенне формування еритроїдних колоній.
	Категорія В
B1	Тромбоцитоз вище 400 x 10 ⁹ / л.

B2	Лейкоцитоз вище $12 \times 10^9 / \text{л}$.
B3	В кістковому мозку спостерігається панмієлоз з перевагою еритроїдної проліферації, знижений рівень еритропоєтину в сироватці.

Діагноз СП достовірний, якщо у хворого є:

A 1 + A 2 + A3 або A 1 + A 2 + будь-які 2 з 3-х показників категорії B.

Група експертів ВООЗ в 2008 році запропонувала нові діагностичні критерії Rh-негативних хронічних мієлопроліферативних новоутворень, в тому числі і справжній поліцитемії.

Великі критерії:

1. Гемоглобін більше 185 г / л для чоловіків і більше 165 г / л для жінок або збільшення обсягу еритроцитарної маси.
2. Виявлення мутації JAK2 або інших клональних маркерів.

Малі критерії:

1. У кістковому мозку спостерігається трьохпаросткова проліферація з переважанням еритроїдної проліферації.
2. Знижений рівень еритропоєтину в сироватці.
3. Збільшення числа колоній в культурі тканини.

Діагноз істинної поліцитемії вважають ймовірним, якщо у хворого є один великий критерій і два малих критерію або 2 великих і 1 малий.

Прогностично несприятливі фактори є: рівень тромбоцитів вище 1500 Г / л (ризик розвитку кровотеч, але не тромбозів), збільшення кількості лейкоцитів більше 15 Г / л і рівень JAK2-V617F мутацій, який є ризиком для розвитку тромбозів.

Диференційна діагностика

Захворювання необхідно диференціювати з вторинними і відносним еритроцитозом. Вторинний еритроцитоз можна розділити на фізіологічні, тобто такі, які виникають внаслідок: 1) компенсаторною гіперпродукції еритропоєтину; 2) неадекватної продукції еритропоєтину.

До першої групи відносять: гіпоксичний стан в результаті перебування на висоті, серцево-судинні захворювання, особливо вроджені вади серця, захворювання легенів з альвеолярної гіповентиляції у завязятих курців, при метгемоглобінемії, сімейні поліцитемії (мається аномальний гемоглобін з високою афінністю до кисню). До другої групи відносять захворювання нирок, як гідронефроз, кісти; гіпоксію нирок внаслідок тромбування ниркових артерій, а також масивні фіброміоми матки, первинний рак печінки на початкових стадіях і гемангіому мозочка.

До еритроцитозу належать еритроцитози, які виникають внаслідок зменшення об'єму циркулюючої крові і вторинного згущення крові з відносним переважанням кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові - при зневодненні організму, перерозподілі плазми крові, при опіках, нейросудинних реакціях.

Щоб виключити відносний, реактивний характер еритроцитозу і підтвердити діагноз істинної поліцитемії, визначають:

- загальну масу еритроцитів;
- біохімічні дослідження: рівень сироваткового еритропоетину, феритину, лужної фосфатази, сечовини;
- здатність гемопоетичних попередників до утворення еритропоетин-незалежних еритроїдних колоній *in vitro*;
- проводять цитогенетичний аналіз клітин кісткового мозку, тестують експресію гена PRV1. Специфічною ознакою мієлопроліферативних захворювань є мутація кінази JAK2, яку все ширше використовують в якості маркера пухлинних захворювань мієлоїдній тканини;
- здійснюють ультрасонографію селезінки.

Цитогенетичне дослідження не є рутинним, однак, у 30% пацієнтів є аномалії каріотипу, найбільш типові - 20q-, +8, +9, 7 -, 10.

Диференційно-діагностичні ознаки явної поліцитемії (еритремії) і симптоматичних еритроцитозів

№	Ознаки	Еритремія	Еритроцитоз абсолютний	Еритроцитоз відносний
---	--------	-----------	------------------------	-----------------------

1.	Кількість еритроцитів	Значно збільшено	Помірно збільшено	Помірно збільшено
2.	Гемоглобін	Те ж	Те ж	Те ж
3.	Гематокрит	Те ж	Те ж	Те ж
4.	Кількість тромбоцитів	Помірно збільшено	Те ж	Норма
5.	Кількість лейкоцитів	Те ж	Те ж	Норма
6.	Маса циркулюючих еритроцитів	Значно збільшена	Норма або незначно збільшена	Зменшення
7.	Кістковий мозок	Гіперплазія трьох паростків кровотворення	Норма або реактивне збільшення еритропоезу	Норма
8.	Селезінка	Збільшена	Не збільшена	Не збільшена
9.	Сверблячка шкіри	Часто	Відсутній	Відсутній
10.	Еволюція еритроцитозу	Прогресує без лікування	Зникає після усунення причини.	Зникає після усунення причини.

Лікування

Показники для початку терапії є прогресія захворювання: рівень гемоглобіну > 165-185 г / л; кількість лейкоцитів > 15 Г / л; підвищену кількість тромбоцитів; трьох паросткова гіперплазія в трепанаті кісткового мозку; зміни сироваткового еритропоетину і феритину; спленомегалія; аномальний каріотип; наявність JAK2-V617F мутації.

Лікування СП залежить від наявних прогностичних факторів. З метою зниження рівня гемоглобіну і нормалізації гематокриту у пацієнтів із низьким ризиком тромбозів найбільш широко застосовують кровопускання 2-3 рази на тиждень на тлі терапії антикоагулянтами: перед проведенням кровопускання хворому підшкірно в передню черевну стінку вводять 5000 ОД гепарину. Якщо виникає загроза тромбоутворення, в наступні після кровопускання дні можна продовжувати прийняття антикоагулянтів прямої дії в половинних дозах. Обов'язковим є проведення гемодилуції сольовими розчинами або низькомолекулярними декстранами (реополіглюкін, реосорбілакт, рефортан), що поліпшують мікроциркуляцію.

З метою профілактики тромбоутворення призначають дезагреганти: трентал, дипіридабол (курантил), тиклід, аспірин в дозі 75-100 мг щодня (при відсутності захворювань шлунка), що істотно зменшує ризик емболії, тромбозів магістральних судин, крововиливів, смерті від кардіоваскулярних причин.

Пацієнтам з проміжним ризиком розвитку тромбозів проводиться індивідуалізована терапія. Так, пацієнтам молодше 40 років при наявності в периферичній крові лейкоцитозу, тромбоцитозу, спленомегалії призначають циторедукційну терапію з використанням інтерферону- α і гідроксикарбаміда, як і пацієнтам з високим ризиком. Як правило, це друга стадія захворювання.

Гідроксикарбамід призначають в дозі 15-20 мг / кг / день до зниження гематокриту до 0,45 і лейкоцитів не нижче 3×10^9 / л. Інтерферон- α - по 3 млн ОД щодня до нормалізації гематокриту пацієнтам молодше 40 років, вагітним і годуючим, потім підтримуючі дози 2-3 рази на тиждень. Інтерферон- α дозволяє контролювати еритроцитоз, знижує кількість лейкоцитів і зменшує розміри селезінки. На відміну від гідроксикарбаміна, він не володіє віддаленою лейкозогеною дією.

Бусульфан (мілеран, миелосан) використовувався раніше, однак це призводило до значної мієлосупресії і підвищувало ризик розвитку гострої мієлоїдної лейкемії. Анагрелід впливає на визрівання мегакариоцитів,

знижуючи кількість тромбоцитів, призначається 2-3 мг / день. Терапевтичний ефект настає через 2-3 тижні.

При розвитку мієлофіброза на пізніх стадіях справжній поліцитемії показана симптоматична терапія: при анемічного синдрому - гемотрансфузії еритроцитів, призначення рекомбінантних еритропоєтинів, при вираженому дискомфорті, повторних інфарктах селезінки або гіперспленизмі - спленектомія. Часто після спленектомії розвивається гепатомегалія за рахунок екстрamedулярних вогнищ кровотворення. Трансформація ВП у гостру лейкемію вимагає застосування програмної поліхіміотерапії, з урахуванням морфологічного її варіанту.

Хворим з гіперурикемією показано призначення алопуринолу. Пацієнтам, яким часто проводять кровопускання, допускається призначення препаратів заліза, оскільки у них часто розвивається сидеропенія. Розробляються інгібітори JAK2-тирозинкінази.

Терапія ускладнень перебігу справжньої поліцитемії.

При тромбозах використовуються антитромботичні препарати: непрямі антикоагулянти - варфарин 5-10 мг / добу перші 2 дні, потім дозу коригують під контролем ПТІ, МНО; кислота ацетилсаліцилова 0,3-0,5 г / добу, особливо показана після інсультів; дипиридамол (0,025 в табл.) 1-2 табл. 3 рази на день, тиклопідин 1 табл. 2 рази в день, пентоксифілін 1 табл. 3 рази на день. При артеріальній гіпертензії призначають адrenoблокатори, інгібітори АПФ та ін. Циторедукційна терапія рекомендується всім пацієнтам з гострими васкулярними порушеннями.

При геморагіях використання антитромботичної терапії дозволяє уникнути розвитку геморагічних ускладнень. Ці ускладнення пов'язані з високим числом тромбоцитів.

Найчастішим ускладненням справжньої поліцитемії є свербіж, для якого не існує адекватного лікування. Можливе використання антигістамінних препаратів (ципрогептадин по 4-16 мг в день), H₂-антагоністів (фамотидин 400

мг), інтерферону - α (по 3 млн ОД тричі на тиждень), пароксетин (20мг / день), або фототерапія з псораленом, УФ-опроміненням .

Ерітромелалгія (біль в кінчиках пальців) розвивається в результаті мікровазулярних порушень і ефективним є призначення ацетилсаліцилової кислоти в дозі 300-500 мг / день.

Критерії ремісії

Повна ремісія: нормалізація рівня гемоглобіну; кількість тромбоцитів <400 г / л; відсутність лейкемічної інфільтрації в периферичній крові і трепанобіоптаті; відсутність інших симптомів, характерних для справжньої поліцитемії; нормалізація розмірів органів.

Часткова ремісія: зменшення органомегалію на 50%; нормалізація показників периферичної крові.

Критерії оцінки ефективності терапії: повнота виконання лікувальних призначень; регресія розмірів селезінки; наявність ускладнень (геморагічних, тромботичних, інфекційних); ступінь нормалізації лабораторних показників; оцінка пацієнтом якості життя; тривалість періоду непрацездатності; група інвалідності; тривалість безрецидивного періоду захворювання; загальна тривалість життя пацієнта.

Контроль аналізу крові та консультацію гематолога необхідно проводити щомісяця до стабілізації стану пацієнта. При погіршенні стану показана госпіталізація і призначення лікування.

Ідіопатичний мієлофіброз

МКХ-10: Д47.1

Вперше ідіопатичний мієлофіброз (ІМФ) описав Neuck в 1878 р Він представив пацієнта з анемією, лейкоцитозом, масивною спленомегалією і генералізованим остеосклерозом. ІМФ відноситься до групи ХМПН, пов'язаний з трансформацією поліпотентної стовбурової кровотворної клітини, підвищеною продукцією мієлоїдних і стромальних клітин, раннім і значним розвитком фіброзу кісткового мозку і появою екстрамедулярних вогнищ

патологічного гемопоезу. Синдром гіперспленізма призводить до цитопенії в периферичній крові, що нерідко вимагає трансфузійної терапії.

Фахівці Міжнародної робочої групи з вивчення і лікування мієлофіброза (IWG-MRT) в 2006 р. стандартизували номенклатуру, яка відноситься до хронічного ІМФ:

1. Первинний мієлофіброз (ПМФ).
2. Постеритремічний мієлофіброз (мієлофіброз, який розвинувся внаслідок перебігу справжньої поліцитемії).
3. Посттромбоцитемічний мієлофіброз (мієлофіброз, який розвинувся внаслідок перебігу есенціальної тромбоцитемії).

За даними різних авторів, в рік реєструється від 0,3 до 0,7 випадків захворювання ПМФ на 100 тис. Населення, 5 випадків на 1 млн. Чоловіки хворіють дещо частіше жінок. У 90% випадків захворювання діагностується після 40 років. Максимальна захворюваність відзначається у віці 50-70 років. Відомі випадки ПМФ в молодому і дитячому віці. За даними J. Theile, середня тривалість життя з моменту встановлення діагнозу становить всього 5 років. Владний криз зустрічається приблизно у 25-30% хворих. Захворювання протікає в 2 стадії: мієлопроліферативна і кістквомозгової недостатності з фіброзом.

Етіологія, патогенез

Причини ПМФ невідомі. Вторинний мієлофіброз зустрічається при пухлинах, інфекціях, при прийомі естрогенів і мієлосупресивних препаратів, при впливі радіації, органічних (бензол, тетрахлорид вуглецю) і неорганічних сполук (миш'як, фосфор, фтор). Слід враховувати, що збільшення кількості тромбоцитів може бути фізіологічним - при підвищеному фізичному навантаженні, при вагітності; реактивним - після спленектомії, кровотеч, при пухлинних процесах, інфекційних захворюваннях. Тільки клінічна картина захворювання, показники периферичної крові, дані цитологічного і гістології-чеського досліджень кісткового мозку дозволяють уточнити форму ХМПН.

У 2005 р у хворих, які страждають ХМПН, була виявлена точкова мутація 14-го екзонів гена кінази JAK2, при якій в псевдокіназном домені JH2 білка JAK2 відбувається заміна амінокислоти валін на фенілаланін в положенні 617 (мутація JAK2V617F). Білок JAK2 належить до сімейства Janus-кіназ (JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2). Для гемопоезу особливе значення серед них має саме кіназа JAK2, яка здійснює передачу сигналу не тільки від еритропоетину, а й від тромбопоетину і колонієстимулюючого фактора гранулоцитів. Ген JAK2 розташований в локусі 9q24. Таким чином, вдалося виявити і охарактеризувати молекулярний дефект хромосоми 9, що лежить в основі патогенезу ХМПН. За допомогою аналізу термінальній ДНК було показано, що JAK2V617F є соматичної мутацією, що виникає в гемопоетичних клітинах-попередниць. Виявлення мутації JAK2V617F у хворих з Rh-негативними ХМПН стало підтвердженням висловленої Вільямом Дамешека припущення про те, що в основі цієї групи захворювань повинен бути загальний патогенетичний механізм. Однак, залишається ще багато незрозумілих питань, які відносяться до етіології ХМПН, не пов'язаних з JAK2V617F. Крім того, не цілком зрозуміло, яким чином один і той же молекулярний дефект може призводити до розвитку захворювань, далеко не завжди збігаються за своїми клінічними проявами, хоча і відносяться до однієї групи ХМПН. Мутація виникає у загального раннього попередника мієлоїдних і лімфоїдних клітин, однак тільки клітини мієлоїдній лінії в зв'язку з цим генетичним дефектом отримують пролиферативне перевага в порівнянні з нормою. Мутація JAK2V617F виявляється в 40-50% випадків ПМФ. Визначення мутації V617F гена JAK2включено до переліку діагностичних критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я для мієлопроліферативних новоутворень. Цитогенотичне дослідження: несприятливий каріотип +8, -7 / 7q-, i (17q), inv (3), -5 / 5q-, 12p-, 11q23 перестроєна.

Клініка

У 20% пацієнтів тривалий час спостерігається відсутність будь-яких скарг, виявляється випадкове збільшення селезінки (розміри селезінки > 45 см² в

залежності від стадії захворювання при ультразвуковому дослідженні або комп'ютерної томографії). У 70-80% випадків захворювання діагностується в стадії фіброзу, для якого характерні анемія, спленогепатомегалія.

Найбільш частими первинними симптомами при ПМФ є: втома, підвищена стомлюваність, пітливість ночами, субфебрильна температура, відчуття дискомфорту в животі, сонливість, часті інфекції, блідість, зниження апетиту, втрата ваги, відчуття тяжкості в лівому підребер'ї. Загальний стан змінюється приблизно у 40% хворих. Рідше хворі звертаються до лікаря з приводу лихоманки (15%), жовтяниці (15%), артралгії (3%). У деяких випадках захворювання починається з підвищеної кровоточивості: шкірна пурпура, кровотечі з носа, кровоточивість ясен, менорагії.

Проміжок часу між появою перших симптомів і постановкою діагнозу «первинний миелофіброз» варіює від 2 до 48 міс. Більшість випадків захворювання діагностується протягом 18 міс. з моменту появи перших симптомів. Домінуючим ознакою є спленомегалія. Вже на ранніх етапах розвитку хвороби збільшення селезінки відзначається у 90% хворих. Воно відбувається повільно і поступово. В основному тривалість хвороби можна оцінювати по спленомегалії. Як було встановлено, селезінка збільшується приблизно на 1 см в рік. Більш швидке її збільшення відбувається в результаті розвитку інфаркту або гематом. У період розпалу хвороби селезінка стає величезною, вона може доходити до лобкової кістки і переходити за серединну лінію живота. На дотик вона тверда, гладка, безболісна. Періспленіт буває у 20% хворих, особливо в тих випадках, коли краю селезінки переходять за пупочну лінію. Випадки малого і помірного збільшення селезінки вважаються рідкістю.

Печінка збільшується майже у всіх випадках ПМФ на початку або в перебіг хвороби (70-98%). При пальпації вона щільна, іноді болюча. Невелике збільшення лімфатичних вузлів виникає приблизно у 10% хворих. Кістки в більшості випадків хворобливі спонтанно або при пальпації.

З рідких симптомів можна спостерігати набряки, кардіомегалія, функціональні шуми в серці, асцит і неврологічне порушення (запаморочення, порушення слуху, зору). ПМФ може ускладнюватись портальною гіпертензією, частота якої становить 10-20%. Її причинами служать цирози печінки, вторинні по відношенню до мієлоїдної метоплазії з супутнім утворенням фіброзної тканини, обструкція потоку крові вогнищами мієлопоезу в печінці і тромбози в системі ворітної вени.

Клініко-гематологічні форми МФ

Для аналізу периферичної крові у хворих ПМФ характерні: анемія - рівень гемоглобіну знижений або в межах норми (у 60% хворих 100 г / л); спостерігається помірна або виражена лейкопенія, рідше підвищення або нормальний вміст лейкоцитів. В лейкограмі паличкоядерних зрушень вліво, одиничні метамієлоцитів, рідко мієлобласти. Базофілія і еозинофілія відзначаються в 20-30% випадків. У частини хворих при наявності ознак гемолізу може бути ретикулоцитоз.

У визначеній фіброзній стадії: тромбоцитоз, помірний лейкоцитоз. Для фіброзної стадії захворювання характерні: анемія, зміна морфології тромбоцитів у вигляді варіацій - гігантські форми, вигадливі форми, фрагменти циркулюючих мегакаріоцитів. Характерними ознаками МФ є наявність нормобластів і еритробластів, каплевидні еритроцити.

При цитохімічному дослідженні периферичної крові виявляється значне підвищення активності лужної фосфатази нейтрофілів (200-300 у.о.).

Стернальний пункт кісткового мозку, як правило, убогий і тому не інформативний. Оцінку стану кісткомозкового кровотворення проводять за результатами трепанобіопсії кісткового мозку.

У залежності від переважаючих клініко-лабораторних симптомів виділяють 6 форм ПМФ: класичну, тромбоцїтемічну, ерїтремічну, анемічну без ретикулоцитоза, анемічну з ретикулоцитозом, тромбоцитопенічна.

Класична форма характеризується помірною гіперплазією гранулоцитарного і мегакариоцитарного паростків, з невеликим ступенем

мегакаріоцитоз в кістковому мозку. Картина периферичної крові типова для ПМФ.

З клінічних даних при тромбоцитемічною формою ПМФ найбільш демонстративні тромбози - 48% і геморагії - 12%. Розлади мікроциркуляції проявляються в еритромелалгію (біль в кінчиках пальців кінцівок), неврозоподібній симптоматиці - запамороченні, порушення слуху, зору. Тромбоцитемічна форма характеризується тромбоцитозом, обумовлених підвищенням утворенням тромбоцитів, а не збільшенням тривалості їх життя, а також збільшенням числа мегакаріоцитів, їх розмірів і поліплоїдних ядер.

При еритремічній формі ПМФ нарастають: при почервонінні шкірних покривів, загальна слабкість, артеріальна гіпертонія, у половини хворих з'являється болісний свербіж шкіри після водних процедур через стаза крові, її гіперв'язкості. Іноді першими проявами можуть бути еритромелалгію, тромбози великих артерій, некрози пальців, інфаркт міокарда і легкого, інсульт. В кістковому мозку гіперплазія еритроїдного і гранулоцитарного паростків з невеликим ступенем мегакаріоцитоз. Картина периферичної крові при еритремічній формі: підвищення гемоглобіну понад 160 г / л, еритроцитів більше 6×10^9 / л.

При анемічній формі в 50% випадків у хворих бувають втома, втрата працездатності, відсутність апетиту, блідість з суб'єктеричним відтінком, які прогресивно збільшуються в залежності від ступеня анемії. Анемія у хворих ПМФ часто визначає клінічну картину захворювання, особливо на пізніх стадіях.

В основі анемічного синдрому лежить звуження плацдарму кровотворення і недостатність кісткового мозку, депонування і секвестрація еритроцитів в збільшеній селезінці, рідше - гемоліз еритроцитів, в основі якого лежить або аутоімунний компонент, або дефект мембрани еритроцитів. Картина периферичної крові при анемічній формі ПМФ: зниження гемоглобіну нижче 100 г / л, ретикулоцитоз при гемолізі більше 18 проміле. У міру прогресування

хвороби анемія наростає, відзначається поліхромазія, анізоцитоз, кількості, з'являються клітини каплевидної форми, ядро, яке містить еритроцити.

В основі геморагічного синдрому у хворих ПМФ найчастіше лежить тромбоцитопенія, зумовлена зменшення продукції тромбоцитів, посиленням їх депонування і деструкцією в збільшеній селезінці, рідше - підвищеним споживанням в результаті синдрому дисиміновані внутрішньосудинного згортання. Геморагічний синдром проявляється, як правило, на пізніх стадіях захворювання. Картина периферичної крові при тромбоцитопенічна формі ПМФ: кількість тромбоцитів нижче $100 \times 10^9 / \text{л}$.

У хворих ПМФ встановлені порушення у згортуючій системі крові. Так, виявлена у 30-37% хворих гіперкоагуляція супроводжувалася клінічно тромбозами, кровоточивістю. При лабораторному обстеженні відмічено прискорення часу згортання цільної крові і плазми, зниження активованого часткового тромбопластинового часу, позитивний етаноловий тест, гальмування фібринолізу, підвищення швидкості і ступеня агрегації тромбоцитів до аденозиндифосфату, ристоміцина, в меншій мірі до адреналіну. Ці порушення спостерігалися в 2-2,5 рази частіше у хворих з тромбозах. Розвиток гіперкоагуляції зазначалося також у 20% хворих з тромбоцитопенія. Гемореологічні порушення, що проявилися в підвищеній в'язкості крові і плазми, в підвищенні індексу ригідності еритроцитів і коефіцієнта агрегації еритроцитів, відзначені у 70% хворих з тромбозом. Ці порушення спостерігалися в 3 рази рідше у хворих з тромбоцитопенія і нормальним числом тромбоцитів.

У всіх випадках, підозрілих на ПМФ, необхідна трепанобиопсія, яка дає можливість виявити характерну фібробластичну картину. В кістковому мозку при ПМФ спостерігається фіброз, поступово переходить в остеомієлосклероз. На початку захворювання кістковий мозок представляється гіперклітинним з підвищеною кількістю еритробластів, гранулоцитів, мегакаріоцитів і фібробластів (клітинна фаза миєлофіброза), ретикулінові і колагеновий фіброз. У міру прогресування захворювання гіперклітинний мозок в 90% випадків стає

гіпопластичним. У цій фазі кісткова пункція проводиться зазвичай насилу через потовщення кортикального шару кістки. Кількість фіброзної тканини значно варіює залежно від стадії хвороби. Зростання кісткової тканини, остеомієлосклероз зустрічаються набагато рідше. Між смугами склерозу можуть перебувати островці активного кровотворення кісткового мозку. Нерідко на зрізах і відбитках можна спостерігати атипіві мегакаріоцити, які відрізняються великими розмірами і потворністю будови. В стадії освіти неповноцінною остеοїдної кістки різко збільшується число трабекул, що мають химерний вигляд, звужуються кістковомозкові простору, заповнені тяжами сполучної тканини і скороченим кровотворних кістковим мозком. В окремих полях зору видно жирова тканина, перш якої було. Спостерігаються випадки асоціації мієлофіброза і остеосклерозу з повним жировим переродженням кісткового мозку, частіше в одному і тому ж препараті є ділянки локальної гіперплазії кровотворних клітин, поруч - ділянки жиру, грубоволокнисту мієлофіброза і остеосклерозу.

У селезінці і в печінці виявляється трьохросткового кровотворення з локалізацією в синусах. Фолікулярна структура часто зберігається, але в деяких випадках захворювання вона порушується; фолікули малих розмірів, є вогнища фіброзу, відкладення гемосидерину, збільшений вміст макрофагів. Переважають елементи еритропоезу, але часті випадки переважно гранулоцитарною або мегакаріоцитарної спрямованості, мієлоїдної метаплазії. Особливістю екстрамедулярного гемопоезу при ПМФ є його локалізація в селезінці і печінці, проте зрідка патологоанатомічним він виявляється і в інших органах (легені, нирки), а також в мезентеріальних або заочеревинних лімфатичних вузлах.

Інші лабораторні показники

Підвищення сироваткової лужної фосфатази знаходиться відповідно до ступеня мієлопроліферативні інфільтрації в печінці. У 40% випадків підвищений рівень загального білірубіну, у 50% пацієнтів лужної фосфатази і АЛТ.

Патології нирок сприяє їх зміщення збільшеною селезінкою або печінкою. В 60% випадків підвищена сечовина і збільшений рівень лактатдегідрогенази.

Підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові спостерігається досить часто (у 40% хворих) у вигляді урикемії і урикозурії, що призводить до розвитку пієлонефриту, нефросклероза, артеріальної, нирково-паренхіматозної гіпертензії.

Гіперкальціємія виявляється у хворих з остеолітичними кістковими ураженнями. Рентгенологічні кісткові зміни відзначаються в більш ніж 50% випадків: остеосклероз - у 65% хворих, остеопороз - у 15% хворих і осередкові розрідження - у 20% хворих.

Діагностичні критерії

Верифікація ПМФ на сьогодні здійснюється згідно з діагностичними критеріями ВООЗ (2008 р. з модифікацією 2016 р.) та ґрунтується на комбінації результатів гістоморфологічного дослідження трепанобіоптату кісткового мозку з молекулярно-генетичним аналізом зразків кісткового мозку або периферичної крові, метою якого є визначення мутації JAK2 V617F або інших клональних молекулярних маркерів (MPL W515K/L, мутація CALR або ін.) та оцінці клініко-гематологічних показників.

Основні: генетичні клональні маркери, вказані вище; виключення інших мієлопроліферативних новоутворень чи МДС; в трепанобіоптаті к/м визначається проліферація клітин мегакаріоцитарного ряду зі знаками атипії, у поєднанні з ретикуліновим а/або колагеновим фіброзом (за відсутності фіброзу зміни мегакаріоцитів супроводжуються підвищеною клітинністю, проліферацією клітин гранулоцитарного ряду і часто зниженим еритропоезом); відсутність реактивного ретикулінового фіброза к/м.

Малі критерії: анемія, не пов'язана з коморбідними станами, лейкоцитоз $11,0 \times 10^9/\text{л}$ і більше, спленомегалія визначена пальпаторно, ЛДГ більше норми,

Для встановлення діагнозу ПМФ необхідною є наявність 3-х основних ознак і 1-ого мінорного.

Диференціальний діагноз ПМФ проводиться в першу чергу з хронічною мієлоцитарній лейкемії і справжній поліцитемії. Іншим важливим завданням є диференціальна діагностика ПМФ з вторинним мієлофіброз.

Мінорний вторинний реактивний ретикуліновий фіброз (1 ступінь) к/м зустрічається при інфекціях, аутоімунних процесах, хронічних запаленнях, лімфоїдних новоутвореннях, метастазах пухлин, токсичних мієлопатиях.

Від хронічного мієлолейкозу мієлофіброз відрізняється більшою доброякісністю перебігу, відсутністю Ph-хромосоми; кількість лейкоцитів при мієлофіброзі не досягає високих цифр, «помолодшання» лейкограми менш виражене, а на перший план виступає спленомегалія.

Від СП ідіопатичний мієлофіброз відрізняється короткою тривалістю еритремічної фази, суттєвими гепато- та спленомегалією, відсутністю фіброзу у кістках. Міжнародною робочою групою з дослідження та лікування ПМ (IWG-MRT) запропоновані діагностичні критерії для постеритремічного і посттромбоцитемічного мієлофіброза.

Основні критерії: документальне підтвердження попереднього діагнозу істинної поліцитемії або есенціальною тромбоцитемії за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я; кістковомозковою фіброз II-III ступеня (відповідно до Європейської класифікацією) і III-IV ступеня (відповідно до стандартної класифікації).

Додаткові критерії (потрібно 2 критерія): анемія (зниження гемоглобіну у чоловіків нижче 140 г / л, у жінок 120 г / л, або тривалий на 20 г / л нижче вихідного значення) або тривала відсутність потреби в циторедуктивній терапії з приводу еритроцитозу при справжній поліцитемії і тромбоцитоза при ЕТ; лейкоеритробластична картина периферичної крові; збільшення розмірів селезінки більше 5 см; збільшення рівня сироваткової лактатдегідрогенази при есенціальній тромбоцитемії; поява 1-ого і більше з 3-х супутніх симптомів: зниження маси тіла більше 10% за 6 міс, нічна пітливість, підвищення температури тіла більше 37,5 ° С.

За європейською класифікацією при II-III ступенях кістковомозкового фіброзу є: дифузна, часто грубу волокниста мережа без ознак колагенізації (негативний результат фарбування на тріхром) або груба волокниста мережа з ділянками колагенізації (позитивне забарвлення на тріхром).

За стандартною класифікацією III-IV ступеня кістковомозкового фіброзу є: дифузне або щільне збільшення кількості ретикуліну з множинними перетинами; іноді тільки осередкові пучки колагену і / або вогнища остеосклерозу, або дифузне і щільне збільшення ретикуліну, що характеризується множинними перетинами, з грубими пучками колагену, часто супроводжується значним остеосклерозом.

Диференціальна діагностика з хворобами із наявністю фіброзу.

При кістковомозковому туберкульозі селезінка збільшується незначно, і на перший план виступають симптоми інтоксикації. В аналізі крові, як правило, буває моноцитоз. Виявляють в кістковому мозку гранульоматозні вогнища і мікобактерій туберкульозу, що є основним критерієм для постановки діагнозу.

Серед пухлин, що вражають кістковий мозок і викликають фіброз, найбільш частою є лімфогранульоматоз. Гострий лейкоз, лімфоми, що протікають зі спленомегалією, легко відрізнити завдяки чітким диференціальним ознаками.

Остеопетроз легко відрізнити від ПМФ, так як він починається в дитинстві і рідко має лейкоеритробластичну картину.

При диференціальній діагностики ПМФ від неопластичного остеосклероза необхідно враховувати: наявність в анамнезі пухлинних захворювань, наявність ознак метастазування в кістки (осалгії), в інші органи, визначення характерних клітин неоплазій, виявлення вогнищ деструкції і дифузного остеосклероза. Раковий склероз від міелофіброзу відрізняє наявність пухлинних клітин у мієлограмі та трепанобіоптаті, відсутністю спленомегалії.

Лікування

При призначенні терапії мієлофіброза дуже важливими є використання прогностичних систем оцінки ризику для пацієнтів, об'єктивізація оцінки перспектив пацієнта при визначенні лікувальної тактики. Це вимагає точної постановки діагнозу на початкових етапах з подальшою переоцінкою ризику в процесі спостереження за пацієнтом і відповідною адаптацією терапії. Необхідність такого підходу пов'язана з тим, що пацієнти досить довго живуть з цим захворюванням і з часом клінічна ситуація може істотно змінитися.

Прогностично несприятливими для перебігу захворювання є: виражена анемія (Hb менше 100 г / л), похилий вік, кількість лейкоцитів знижено (менше 4,0 г / л) або підвищений (більше 30,0 г / л), наявність бластів в периферійній крові, аномальний каріотип, високий рівень CD34 + клітин, а так само JAK2 мутація.

Показанням до початку проведення терапії при МФ є прогресія захворювання у вигляді: зниження рівня гемоглобіну нижче 100 г / л, лейкопенія менше 4 г / л, або лейкоцитоз більше 30 г / л, зменшення кількості тромбоцитів, спленомегалія, аномальний каріотип, наявність JAK2 мутації.

Терапія ПМФ різноманітна і залежить від форми, стадії захворювання і включає в себе застосування цитостатичних препаратів: гідроксикарбамід (гідроксимочевина, гідреа), мілеран (бусульфан, миелосан), кладрибін; глюкокортикостероїдів (преднізолон, дексаметазон), інтерферонів (лаферобіон, реаферон, роферон, інтрон-А), андрогенів (ретаболіл, оксіметазон), променевої терапії на область селезінки, гемоексфузій, дезагреганти і як етап терапії застосовується оперативне видалення селезінки, аlogenна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК).

При розвитку анемічного синдрому проводять гемотрансфузії концентрату еритроцитів. При необхідності хелатних терапія десфералом для виведення заліза і попередження розвитку гемохроматоза, до якого можуть навести численні гемотрансфузії.

Застосування кортикостероїдів при анемічній формі ПМФ пов'язано з участю імунних процесів і активацією системи комплементу. Преднізолон

призначають в дозі 1 мг / кг / добу. Можливе призначення преднізолону в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними препаратами, чим досягається більший ефект.

Лікування анемічної форми без ретикулоцитоза представляє певні труднощі, так як преднізолон в цьому випадку неефективний. Є певний досвід лікування цієї форми анемії препаратами рекомбінантного еритропоєтину (еповітан, гемакс, епобіокрин, епокрін, рекормон, епрекс) - в початковій дозі 10 тис. Од. три рази на тиждень, що має позитивний ефект у 40-50% пацієнтів.

В стадії мієлопроліферації (збільшення лейкоцитів, тромбоцитів) і прогресивному збільшенні селезінки показано циторедукційна терапія. Найбільш часто з цитостатичних препаратів застосовують гідроксикарбамід. Лікувальна добова доза 15-20 мг / кг ваги на добу. Потім хворий отримує підтримуючу дозу 500 мг на добу або через день. Лікувальний ефект проявляється тільки при прийомі препарату, скасування ж його призводить до відновлення первісної симптоматики

Мілеран -Великобританія (бусульфан-США, мієлосан-Росія) може бути ефективним в стадії мієлопроліферації. Лікувальна добова доза 2-6 мг протягом 1-2 міс. Курсова доза 300 мг з перервою в лікуванні 3-6 міс.

Кладрибін рекомендується пацієнтам з рефрактерністю до інших методів терапії. Препарат показаний при тромбоцитозі, лейкоцитозі і прогресуючої гепатомегалії після спленектомії в дозі 0,05-1 мг / кг протягом 7 днів в місяць (до 5 циклів).

Слід зазначити, що вся цитостатична терапія повинна поєднуватися з призначенням аллопуринолу в зв'язку з підвищенням рівня урикемії і можливістю розвитку сечокислового діатезу.

Препарати інтерферона-альфа найбільш ефективні відносно підвищеного кількості тромбоцитів і еритроцитів, і менше - щодо підвищеної кількості лейкоцитів. Встановлено, що в ряді випадків препарати альфа-інтерферону припиняють перебіг захворювання. Як правило, доза інтерферону становить 5 млн МО 6 раз в тиждень в період індукції ремісії, далі при зменшенні селезінки

на 3/4 і нормалізації показників тромбоцитів, еритроцитів і лейкоцитів хворого переводять на підтримуючу терапію - 3 млн МО 2-3 рази на тиждень, 5 млн на тиждень в залежності від показників крові, яку застосовують не менше року, а при добрій переносимості 2-3 роки. Нерідко через погану переносимості препарату дозу зменшують або відміняють, застосовують частіше в молодому віці.

Анагрелід дозволяє контролювати гіпертромбоцитоз у пацієнтів, рефрактерних до інших видів терапії.

Лікування тромбоцитопенічної форми проводиться кортикостероїдними гормонами: преднізолон призначають в дозі 15-40 мг, іноді 60 мг / добу протягом 4 тижнів з наступним поступовим зниженням дози на 2,5 мг кожні 3-5 днів до повного скасування. В період прийому кортикостероїдів необхідно призначати солі калію, інгібітори протонної помпи, контролювати глюкозу крові, артеріального тиску, стану епігастрію.

Рентгенотерапія на область селезінки має паліативний ефект до 2-6 міс. З огляду на її короткочасність, часте розвиток стійкої панцитопенії, підвищення ризику кровотеч, показання до променевої терапії обмежені.

Спленектомія застосовується в якості паліативного заходу при гіперспленомегалії, рефрактерній тромбоцитопенії, неконтрольованому гемолізі, розвитку портальної гіпертензії, кровотеч. Не встановлено зв'язку між спленектомією та розвитком лейкемічної трансформації.

В даний час для лікування ПМФ призначають препарати, що пригнічують ангіогенез (талідомід, леналідомід як в моно режимі, так і в поєднанні з преднізолоном). Талідомід в дозі 300 мг на добу призначають при гарній переносимості на тривалий період. У 50% хворих досягається зменшення анемії. Більш хороші результати зі зменшенням або ліквідацією анемічного синдрому у 70% пацієнтів ПМФ, тромбоцитопенії у 75%, зменшенням розмірів селезінки в 19% випадків отримані при призначенні малих доз талідоміду (50 мг на добу в поєднанні з преднізолоном 0,5 мг / кг / добу). Леналідомід

призначають по 10 мг на добу, а при кількості тромбоцитів нижче 100 г / л по 5 мг на добу протягом 3-4 місяців, при отриманні ефекту терапію продовжують до 2 років в дозі, що знижена наполовину. Повідомляється про нормалізацію кількості тромбоцитів у 50% пацієнтів і еритроцитів у 25% хворих.

Істотно вплинути на перебіг мієлофіброза дозволить впровадження в клінічну практику інгібітора JAK2-кінази - руксолітінібу і нещодавно схвалений федратинібу.

Поява цих препаратів стало революційним в терапії МФ, оскільки дозволяє досягти регресу захворювання і значного поліпшення якості життя пацієнтів. Перевага їх в тому, що вони впливають як на позитивних по JAK2 мутації пацієнтів, так і на негативних по даній мутації хворих, і ефективний навіть у пацієнтів, у яких не діє будь-яке інше стандартне лікування.

Ефективність проведеної терапії оцінюється за наступними критеріями: повнота виконаних лікувальних заходів; зменшення розмірів селезінки; наявність ускладнень (геморагічні, інфекційні); ступінь нормалізації лабораторних показників; оцінка пацієнтом якості життя; тривалість періоду непрацездатності; група інвалідності; тривалість безрецидивного періоду захворювання; загальна тривалість життя.

Відкриття нових мутацій при ХМПН сприяє розробці нових лікарських препаратів, що дають надію на зменшення клінічних проявів хвороби і поліпшення якості життя пацієнтів.

Критерії ремісії

Повна ремісія: нормалізація рівня гемоглобіну (> 120 г / л); кількість тромбоцитів > 100 Г / л; абсолютне число нейтрофілів в периферичній крові $> 1,5$ Г / л; відсутність лейкемичної інфільтрації при трепанобиопсії (гістологічне дослідження кісткового мозку); відсутність інших симптомів, характерних для ПМФ. Часткова ремісія: зменшення розмірів печінки і селезінки на 50%; нормалізація показників периферичної крові. Рецидив та лейкемична трансформація захворювання: використання альтернативних методів терапії при рецидиві ІМФ.

Есенціальна тромбоцитемія

МКХ: D 47.3

Есенціальна тромбоцитемія (ЕТ) є Rh-від'ємним мієлопроліферативним захворюванням, яке виникає внаслідок клональної трансформації на рівні стовбурових гемопоетичних клітин. Захворюваність становить 2,0 на 100 тис. населення.

Клініка

Тривалий час перебіг хвороби може бути безсимптомним. Першим проявом її можуть бути тромботичні ускладнення різного характеру та локалізації: артеріальні або венозні тромбози, тромбування дрібних або великих судин. Характерним симптомом ЕТ є еритромелалгія (болі в кінчиках пальців), яка спостерігається у 85% пацієнтів.

Можуть бути порушення мозкового кровообігу: головний біль, знепритомнення, запаморочення. У 10-15 % хворих головним проявом є підвищена кровоточивість. Спостерігається, так званий, «тромбоцитемічний парадокс». Суть його полягає в тому, що при збільшенні кількості тромбоцитів до 1000-1500 Г / л виникають тромбози, а при більш високому гіпертромбоцитозі (до 3000 Г / л) з'являється виражена кровоточивість - «набутий синдром Віллебранда». У жінок репродуктивного віку хвороба може маніфестуватися повторними викиднями. У 50% пацієнтів спостерігається незначне збільшення селезінки, що зумовлене депонуванням тромбоцитів у ній, а не екстрамедулярним кровотворенням. Значне збільшення селезінки може спостерігатись у хворих, які перенесли тромбоз у системі ворітної вени і, як наслідок, мають підпечінкову порталну гіпертензію, яка зумовлює збільшення селезінки. У різних стадіях ЕТ може трансформуватися в інше мієлопроліферативне захворювання. Діагностика здійснюється згідно з результатами наступних лабораторних досліджень: загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів. Для ЕТ характерний персистуючий тромбоцитоз (> 450 Г / л), гемоглобін і кількість еритроцитів у нормі, у 50% хворих збільшена

кількість нейтрофільних лейкоцитів, проте не вище 20,0 Г / л. Стернальний пунктат - гіперплазія мегакаріоцитарного паростка в кістковому мозку при виключенні інших мієлопроліферативних захворювань, мієлодиспластичного синдрому та причин для реактивного гіпертромбоцитозу. Трепанобіопсія - колагеновий фіброз кісткового мозку відсутній або займає <1/3 об'єму біоптату. Коагулограма та визначення функції тромбоцитів - показники коагуляційного гемостазу в нормі, знижена агрегаційна функція тромбоцитів (з колагеном, тромбоксаном А2). Визначення вмісту сироваткового заліза - вміст сироваткового заліза в нормі. Цитогенетичне дослідження - відсутність Філадельфійської хромосоми чи перебудови гена bcr-abl. Молекулярно-генетичне дослідження – визначення мутації V617F JAK2. Додатково за критеріями, згідно з Polycythemia Vera Study Group і модифікації Murphy S. зі співавторами: - тромбоцитоз > 600 Г / л; гематокрит < 40 або нормальна маса еритроцитів (< 36 мл / кг – чоловіки та <32 мл / кг - жінки); позитивна реакція (фарбування) на залізо в кістковому мозку чи нормальний середній об'єм еритроцитів.

Завдяки відкриттю ролі генетичних мутацій кінази JAK2, яка зустрічається в половині випадків ЕТ, актуальними є модифікації критеріїв діагностики PVSG (C.N. Harrison, 2007): у разі виявлення мутацій V617F JAK2 достатнім є виключення інших мієлопроліферативних захворювань (справжня поліцитемія, ідіопатичний мієлофіброз) або мієлодиспластичного синдрому, за умови підвищення кількості тромбоцитів; за відсутності зазначених мутацій необхідним є не тільки виключення інших мієлоїдних пухлин (хронічна мієлоцитарна лейкемія, ІТ, ІМФ), мієлодиспластичного синдрому, але і реактивного гіпертромбоцитозу при збільшенні тромбоцитів вище 600 Г / л, які супроводжують неопластичні процеси, можуть з'являтися після гострих крововтрат при дефіциті заліза, після спленектомії, хронічних запальних процесів.

Прогностичні фактори

В останніх дослідженнях суттєвої різниці в медіанах виживання хворих на ЕТ в порівнянні із загальною популяцією відповідного віку за умови лікування не виявлено. Основними причинами смертності у цих пацієнтів є артеріальні тромбоемболічні ускладнення з розвитком церебральної патології, інфарктів міокарда, оклюзій периферичних артерій. Нерідко трапляються геморагічні ускладнення та венозні тромбози.

До основних факторів, які визначають терапевтичну стратегію у хворих на ЕТ є: вік хворих (<40, 40-60, > 60 років); ступінь гіпертромбоцитозу (<1000, 1000-1500, > 1500 Г / л); наявність або відсутність тромбоемболічних і / або геморагічних ускладнень в анамнезі; додатковими («кардіоваскулярними») показаннями щодо терапії є симптоми мікроциркуляторних порушень, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, тютюнопаління та цукровий діабет.

Лікування

Лікування спрямоване на профілактику судинних ускладнень як основної причини інвалідизації та смертності при ЕТ. Для проведення антитромботичної терапії у всіх групах ризику препаратом вибору є ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах (50-100 мг / добу), застосування якої, крім профілактики тромбозів, дозволяє усунути симптоми еритроцитарної дисплазії та інших мікроциркуляторних порушень. У разі серйозних протипоказань до її призначення (алергія, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки) слід рекомендувати пацієнтам прийом клопідогрелу в дозі 75 мг / сут. Показанням для призначення циторедуктивної терапії є високий ризик тромбоемболічних ускладнень (хворі віком > 60 років, наявність тромбозів і кровотеч в анамнезі, тромбоцитоз > 1000 Г / л). Хворі < 60 років з тромбоцитозом 1000-1500 Г / л належать до групи проміжного ризику за умови додаткових кардіоваскулярних факторів ризику чи сімейної схильності до тромбофілії.

Для цитопродуктивної терапії пацієнтам з ЕТ призначають гідроксикарбамід в початковій дозі 15-20 мг / кг з подальшою корекцією дози на основі балансу між зниженням гіпертромбоцитозу та небезпекою лейкопенії.

При застосуванні гідроксикарбаміду у хворих молодших груп (< 40, 40-60 років) слід враховувати потенційні віддалені наслідки останнього, зокрема лейкомогенність. Альтернативою гідроксикарбаміду є інтерферон α , насамперед у молодих пацієнтів і при вагітності. При лікуванні інтерфероном α застосовують дозу 3 млн. ОД / добу. При отриманні результату (ефект спостерігається у 80-90% хворих на ЕТ) можна перейти на прийом препарату через день. Інтерферон не має лейкомогенної дії та, що важливо, паралельно зі зниженням кількості тромбоцитів, зменшує їх активацію. З метою селективної дії на кількість тромбоцитів використовують анагрелід в початковій дозі 0,5 мг кожні 12 годин з подальшим щотижневим збільшенням дози на 0,5 мг / добу (максимум 4 мг / добу) - до досягнення стабільного ефекту зниження кількості тромбоцитів (400 -600 Г / л). Анагрелід гальмує дозрівання мегакаріоцитів, не впливає на гранулоцитарний паросток кровотворення, не має лейкомогенної дії. У процесі лікування анагрелідом скорочується тривалість життя тромбоцитів. Препарат, однак, має побічну дію, яка проявляється в порушенні функції серцево-судинної системи (вазодилітаторна дія). У 1/4 хворих може розвиватися анемія. Анагрелід, як препарат першої лінії, рекомендується хворим молодого віку.

Критерії результату лікування: часткове виконання терапевтичних заходів; ступінь нормалізації лабораторних показників; оцінка якості життя пацієнта; тривалість періоду непрацездатності; ступінь втрати працездатності.

Контроль стану пацієнта

Хворі ЕТ повинні бути на «Д» обліку у гематолога. Контрольні аналізи крові при терапії гідроксикарбамідом на початку прийому - кожні 2 тижні, пізніше - 1 раз в 2-3 місяці. При терапії інтерфероном- α або анагрелідом - 1 раз в 2-3 місяці.

Хронічний нейтрофільний лейкоз

МКХ-10: С 47.1

Хронічний нейтрофільний лейкоз (ХНЛ) – рідкісне захворювання, що належить до групи МПН, причини виникнення якого залишаються нез'ясованими. Характеризується наявністю анемії, спленомегалії і в низці випадків – гепатомегалії.

При дослідженні периферичної крові визначається виражений нейтрофільний лейкоцитоз ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$), більш ніж 80% усіх лейкоцитів крові – сегментоядерні й паличкоядерні нейтрофіли. Вміст незрілих гранулоцитів (промієлоцитів, мієлоцитів, юних) іноді сягає 10%. У кістковому мозку визначається гіперклітинність, обумовлена проліферацією клітин нейтрофільного ряду, збільшення їх відсоткового вмісту і абсолютної кількості. Лейкоеритроїдне співвідношення становить 20:1 і вище. Вміст бластів і промієлоцитів під час встановлення діагнозу не збільшений. Мієлобласти складають < 5% усіх ядровмісних клітин. Можуть спостерігатися також ознаки проліферації клітин еритробластичного й мегакаріоцитарного рядів.

При гістологічному вивченні трепанобіоптатів кісткового мозку дуже рідко виявляються ознаки фіброзу.

При цитохімічному дослідженні в лейкоцитах при ХНЛ, на відміну від ХМЛ, визначається підвищена активність лужної фосфатази. У кровотворних клітинах хворих ХНЛ не визначається Ph-хромосома або злитий ген BCR/ABL і перебудови генів PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, або PCM1-JAK2. Виявляються асоційовані з цією формою МПН мутації гена CSF3R або інші мутації, пов'язані з активацією CSF3R. За відсутності мутацій гена CSF3R діагноз ХНЛ може ґрунтуватися на виявленні стійкої нейтрофілії (упродовж принаймні 3 міс).

Диференціальна діагностика ХНЛ після виключення інфекційних і запальних процесів, що супроводжуються нейтрофільним лейкоцитозом, проводиться з іншими формами МПН – справжньою поліцитемією, первинним мієлофіброзом, есенціальною тромбоцитемією. Відсутність ознак дисплазії в клітинах гранулоцитарного ряду і мієлодиспластичних змін у клітинних

елементах інших ліній мієлопоезу, а також вміст моноцитів у крові $< 1 \times 10^9/\text{л}$ дозволяє відрізнити ХНЛ від різних форм МДС, хронічного мієломоноцитарного лейкозу (ХММЛ), інших МДН/МПН.

Хронічна лімфоцитарна лейкемія

МКХ-10: С91.1

Хронічна лімфоїдна лейкемія - зрілоклітинна пухлина з ураженням імунікомпетентної системи, при якій відбувається злаякісна проліферація малих, морфологічно зрілих лімфоцитів з тенденцією до їх накопичення в кістковому мозку, периферичній крові і лімфоїдних органах. Хронічна лімфоцитарна лейкемія є лейкемічним аналогом неходжкінської лімфоми з малих лімфоцитів.

Етіологія і епідеміологія

У 95% випадків морфологічним субстратом пухлини є зрілі В-, в 5% - Т-лімфоцити. Лейкемічні клітини походять з одного попередника і являють собою моноклонову проліферацію. Результати сучасних лабораторних доводять не тільки клональність і мутаційну природу хронічного лімфолейкозу, але і появу субклонів в міру розвитку процесу, про що можна судити по еволюції хромосомних змін в окремих випадках.

Хронічна лімфоїдна лейкемія є поширеним видом лейкемії (30% всіх випадків). Переважна більшість хворих - особи у віці понад 60 років, чоловіки хворіють двічі частіше жінок. Поширеність захворювання складає 2,5 – 4,5 на 100 тис. населення на рік до 60 років. Після 60 років – в 5 раз частіше.

Клінічна картина

У 25% пацієнтів захворювання протікає безсимптомно і виявляється випадково при огляді або лабораторних дослідженнях. Виявляється системне збільшення лімфатичних вузлів або абсолютний лімфоцитоз в аналізі крові. У разі розвитку клінічних проявів хворі можуть скаржитися на загальну слабкість, швидку стомлюваність, підвищену пітливість в нічний час, часті рецидивуючі інфекції вірусної або бактеріальної природи, гемолітичні ускладнення. Рідше,

ніж при лімфомах, при прогресуванні захворювання з'являються системні інтоксикаційні симптоми: невмотивована лихоманка, профузная пітливість, зниження маси тіла. Підвищена чутливість хворих до інфекційних захворювань обумовлена розвитком у них гіпогаммаглобулінемії, функціональних дефектів лімфоцитів.

Збільшення лімфатичних вузлів визначають у 80% хворих. При пальпації вони симетричні, рухливі, безболісні, тістоподібної консистенції, часто досягають великих розмірів у вигляді конгломератів, але не спаяні між собою і оточуючими тканинами. Може спостерігатися гіпертрофія мигдаликів. З прогресуванням хвороби спостерігаються: анемія з появою блідості шкірних покривів і слизових, або суб'іктеричності при гемолізі, рідше геморагічні ускладнення при тромбоцитопенії (петехії, екхімози), клітинна інфільтрація легенів, серця, нирок, збільшення лімфатичних вузлів травного тракту, черевної порожнини, середостіння. У більшості хворих виявляють збільшену селезінку, у деяких розвивається значна гепатоспленомегалія.

Діагностика

Лейкоцитоз з лімфоцитозом, лімфаденопатія є патогномонічними симптомами при ХЛЛ. Діагноз ХЛЛ при відсутності специфічних клінічних проявів може бути запідозрений на підставі оцінки гематологічних показників (загального гемоглобіну, кількості еритроцитів, кількості лейкоцитів, складу їх формули, кількості тромбоцитів та ШОЕ) за результатами загального клінічного аналізу периферичної крові, проведеного з будь-якого приводу.

Діагностика хронічної лімфоїдної лейкемії базується на виявленні у хворого лейкоцитозу, абсолютного лімфоцитозу в периферичній крові і кісткомозковому пунктаті з морфологічно малих, зрілих лімфоцитів і збільшенні лімфатичних вузлів.

Основні діагностичні критерії

1. Стійкий абсолютний лімфоцитоз в периферичній крові більше $5 \text{ Г} / \text{л}$, що зберігається протягом більше 2 місяців.

Під час приготування мазка периферичної крові лімфоцити у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію мають тенденцію до руйнування, при цьому набувають специфічний вид - це, так звані, тіні зруйнованих клітин Боткіна-Гумпрехта. Виявлення цього феномена є патогномонічним для хронічної лімфоїдної лейкемії.

2. У аспіраті кісткового мозку більше 30% лімфоцитів.

3. Моноклональна популяція пухлинних лімфоцитів.

У 95-98% хворих на хронічний лімфолейкоз має місце В-клітинний фенотип пухлинних клітин: CD19 +, CD5 +, CD23 +, але CD 20 і особливо CD22, характерні для зрілих лімфоцитів, слабо експресуються. Основною характеристикою цієї пухлини є коекспресія CD5 і CD19 на одних і тих же клітинах. Крім того, пухлинні клітини експресують антиген активації CD23. Характерними є - CD10-, CD43 +/-, FMC7-, з низькою експресією CD79b +, клональна експресія одного типу легких ланцюгів ($\kappa/\lambda > 3: 1$ або $< 1: 2$) і низькою щільністю поверхневих імуноглобулінів (sIgD±sIgM).

Т-клітинні варіанти хронічної лімфоїдної лейкемії в основному характеризуються фенотипом CD4 +, CD8-, рідше CD4 +, CD + і дуже рідко - CD4-, CD8 +.

Стадії хронічної лімфоцитарної лейкемії

Хронічну лімфоцитарну лейкемію класифікують за стадіями, використовуючи зміни в аналізі периферичної крові і клінічні прояви, що має вирішальне значення при виборі тактики ведення хворого.

Стадіювання хронічної лимфоцитарної лейкемії ґрунтується на об'єктивному статусі пацієнта, в загальному аналізі крові - на рівні гемоглобіну, кількості тромбоцитів, враховуються результати рентгенологічного дослідження органів грудної клітини, комп'ютерної томографії (КТ) ± позитрон-емірсійної томографії (ПЕТ) грудної клітини, черевної порожнини і тазу (при неможливості проведення останніх - УЗД черевної порожнини, тазу і заочеревинного простору).

Клінічна класифікація стадій хронічної лімфоїдної лейкемії

[К. Rai і J-L. Binet, 1981]

Стадії	Група ризику	Медіана виживання
<i>За К. Rai:</i>		
0 ст. Абсолютний лімфоцитоз у периферичній крові і кістковому мозку	Низький	14,5 років
1 ст. Лімфоцитоз і лімфаденопатія 2 ст. Лімфоцитоз, сплено-, або гепатомегалія	Проміжний	7,5 років
3 ст. Лімфоцитоз, анемія < 110 x 10 ⁹ /л або гематокрит менше 33% 4 ст. Лімфоцитоз, тромбоцитопенія < 110 x 10 ⁹ /л	Високий ризик	2,5 роки
<i>За J-L. Binet:</i>		
A. Збільшення л/вузлів менше 3 областей	Низький ризик	14 років
B. Збільшення л/вузлів більше 3 областей	Проміжний	5 років
C. Анемія < 110 x 10 ⁹ /л і/або тромбоцитопенія < 100 x 10 ⁹ /л	Високий	2,5 роки

Прогностичні фактори ризику

Крім стадії захворювання, визначеними прогностичними факторами хронічної лимфоцитарної лейкемії є, так звані, сироваткові маркери (рівень лактатдегідрогенази, β2-мікроглобуліну, тимідинкінази, розчиненого CD23), час подвоєння лімфоцитозу в периферичній крові, атипія морфології лімфоцитів.

Серед сучасних негативних прогностичних маркерів найбільш істотними є немутований статус важких ланцюгів імуноглобулінів (імуноглобулін V_H) при молекулярному дослідженні, підвищена експресія протеїнкінази ZAP-70 у лейкемічних клітинах і CD38 на поверхні клітин (цитофлуорометричне або імуногістохімічне дослідження); а також наявність цитогенетичних аномалій: del (17p), del (11q) та t (11q; v). Хромосомна аномалія del (13q) пов'язана зі сприятливим перебігом захворювання, тоді як прогностичне значення трисомії 12 хромосоми залишається не до кінця визначеним.

Рідкісні форми хронічної лімфоцитарної лейкемії

В-клітинна пролімфоцитарна хронічна лімфоїдна лейкемія – рідкісний варіант хронічної лімфоцитарної лейкемії, при якому в периферичній крові і кістковомозковому пунктаті переважають пролімфоцити. Імунофенотипове дослідження цих клітин показує, що вони не експресують типовий для хронічної лімфоцитарної лейкемії CD5. Хворіють цим варіантом в основному особи старшого віку. Ця форма захворювання має більш агресивний перебіг, короткий термін життя пацієнта. Характерний високий лейкоцитоз і спленомегалія. Найбільш ефективні при лікуванні аналоги пурину – флударабін і пентостатин. Опромінення селезінки дещо зменшує масу пухлини. Прогноз негативний, середня тривалість життя близько 3-х років.

Волосатоклітинна лейкемія – для неї характерна дифузна інфільтрація кісткового мозку лейкемічними клітинами з нерівними цитоплазматичними краями, у типових випадках обривистими і війчастими. Специфічною цитохімічною ознакою є яскрава дифузна реакція на кислу фосфатазу в лімфоцитах, яка не інгібується тартратом натрію. Характерною клінічною ознакою є спленомегалія, в аналізі периферичної крові анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія. При лікуванні аналогами пурину – кладрибін, пентостатин, прогноз сприятливий. Крім того, застосовують альфа-інтерферон, можлива спленектомія.

Т-клітинний варіант хронічної лімфоцитарної лейкемії зустрічається у 2-5% хворих. При цій формі лейкемії експресується антиген CD4 і майже не експресується CD8. Характеризується високим лейкоцитозом, спленомегалією. Резистентний до алкілюючих препаратів. Більш ефективні аналоги пуринових підстав. Іншою формою Т-хронічної лімфоцитарної лейкемії є лейкемія, при якій пухлинні клітини представлені великими гранулярними лімфоцитами. Ця форма підрозділяється на лейкемію з імунофенотипом Т-лімфоцитів та лейкемію з імунофенотипом натуральних кілерів. Перший варіант характеризується невираженою симптоматикою і повільним перебігом, однак через нейтропенії часто виникають інфекційні ускладнення. Другий варіант

протікає з високим лейкоцитозом і вираженою гепатоспленомегалією. Цей варіант протікає агресивно і резистентний до терапії.

Диференційна діагностика

Хронічні лімфоцитарні лейкемії необхідно диференціювати з іншими лейкомізованими формами лімфоїдних пухлин, для чого, насамперед, використовують дослідження імунофенотипу клітин. Серед CD5+лімфоїдних пухлин необхідно відрізнити лімфому мантийної зони, яка має значно сприятливий перебіг і прогноз. На відміну від хронічної лімфоцитарної лейкемії, її клітини не експресують CD23, однак мають виражену експресію sIg, CD20, FMC7, CD79b. Для остаточного виключення неходжкінської лімфоми зони мантиї використовують імуногістохімічне дослідження для виявлення цикліна D1 і FISH/цитогенетичне дослідження для виявлення транслокації t(11;14), характерних для лімфоми мантийної зони.

Диференціальну діагностику хронічної лімфоцитарної лейкемії необхідно проводити з захворюваннями, які супроводжуються лімфаденопатією і лімфоцитозом – інфекційним мононуклеозом, туберкульозом, інфекційним лімфоцитозом. Всі ці захворювання мають характерну клінічну симптоматику, в їх розвитку не спостерігається значний лейкоцитоз, відсутні зміни в кістковому мозку.

Лікування

Хворі, у яких діагностовано хронічна лімфоїдна лейкемія з бідною клінічною симптоматикою або її відсутністю, можуть лікуватися амбулаторно. Їм не проводять курси хіміотерапії кілька років, оскільки встановлено, що лікування у фазі безсимптомної течії не дає поліпшення виживання порівняно з лікуванням на більш пізніх етапах, коли вже є виражені клінічні ознаки.

Лікування призначають при подвоєнні кількості лейкоцитів у периферичній крові менш ніж за 6 місяців, появі симптомів інтоксикації (лихоманка без ознак інфекційного процесу до 38 Гр протягом двох і більше тижнів, нічні спітніння протягом 1 місяця без ознак інфекційного процесу; ненавмисна втрата ваги $\geq 10\%$ за 6 місяців; значна втомлюваність, виражена слабкість), масивна (> 10 см у найбільшому діаметрі) або прогресуюча лімфаденопатія, масивна (> 6

см нижче лівої реберної дуги) або прогресуюча спленомегаля, анемії (Нв < 110 г / л), тромбоцитопенії (Тр < 100 Г / л) при лейкемічній проліферації, аутоімунна анемія та/або тромбоцитопенія.

Основні напрямки сучасної терапії

Основними напрямками терапії хронічній лімфоцитарної лейкемії є цитостатичні препарати (флударабін, циклофосфамід, хлорамбуцил, бендамустин, вінкрисдин, мітоксантрон, доксорубіцин) з моноклональними антитілами. Моноклональні антитіла використовуються, як таргетні препарати, до яких відносяться рітуксімаб (Мабтера, анти-СД 20), алемтузумаб (Кампат, анти-СД 52 антитіло). Таргетні препарати безпосередньо діють на пухлинні клітини і максимально її знищують.

В терапії застосовують інтерферони (лаферобіон 3 млн од в/м 3 рази в тиждень або ін). Стимуляцію апоптозу пухлинних клітин викликає 2-хлордіоксиденозін (Кладрибін) в дозі 0,1 мг / кг на добу протягом 7 днів щомісяця, внутрішньовенно.

При відсутності терапевтичного ефекту від хіміо-імунотерапії терапії застосовують променевою терапію. Малі дози променевої терапії (РВД - 2 Гр, по 2 фракції на осередки патологічних лімфатичних вузлів) призначають при симптомах генералізованої/масивної лімфаденопатії. Більш високі дози (30 Гр з фракціонуванням 2 - 3 ГР) призначають при трансформованих агресивних формах хвороби або пацієнтам з TP53 аномаліями.

При розвитку імунних ускладнень - гемолітичної анемії, тромбоцитопенії - показана терапія кортикостероїдами.

Оцінка відповіді на лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії

Ознаки	Повна відповідь	Часткова відповідь	Прогресія
Лімфаденопатія, сплено-, гепатомегалія	Норма	Зниження на > 50%	Збільшення на > 50% 2-х л/в за 2 тижні до 2 см, або поява нових

В-симптоми	Відсутні	Відсутні	Присутні
Лімфоцити (Г/л)	< 4,0	Зменшення на > 50% від початковим рівнем до лікування	Збільшення циркулюючих лімфоцитів на > 50%, > 5 Г/л
Нейтрофіли (Г/л)	>1,5	> 1,5 або збільшення на 50% в порівнянні з початковим рівнем исходным уровнем	Без збільшення
Тромбоцити (Г/л)	>100	> 100 або покращення на 50% в порівнянні з початковим рівнем	Без збільшення
Гемоглобін (г/л)	> 110 (без гемотрансфузій)	> 110 або покращення на 50% в порівнянні з початковим рівнем (без гемотрансфузій)	Без збільшення
Лімфоцити кісткового мозку (%)	< 30	> 30	> 30
Примітка	Тривалість > 2 місяців	Тривалість > 2 мес	Трансформація в більш агресивні форми, синдром Ріхтера

Ознаки стабілізації перебігу захворювання, коли не досягнуто ніякої ремісії, відсутні клініко-гематологічні ознаки прогресії лейкемічного процесу.

Прогноз

Тривалість життя хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію залежить від особливостей перебігу. В середньому вона становить 5-6 років, в окремих випадках 10-20 років. У 3% випадків спостерігається трансформація хронічної лімфоїдної лейкемії в агресивну В-клітинну лімфому, в 1% - в гостру лімфоїдну лейкемію. Застосування курсів ПХТ FC, RFC дає ремісію в 95% випадків до 5 років.

Множинна мієлома

МКХ-10: С 90.0

Множинна мієлома (ММ) - це злоякісне новоутворення системи крові, яке відноситься до групи парапротеїнемічних гемобластозів і виникає в результаті безконтрольної моноклональної проліферації клітин В-лімфоїдного ряду, зокрема, плазматичних клітин (плазмоцитів) у кістковому мозку, що мають здатність продукувати велику кількість моноклонального імуноглобуліну класів G, A, D, E (частіше класів G або A) або легких ланцюгів імуноглобулінів каппа (κ), або лямбда (λ). В

Для ММ характерні: плазмоцитоз в кістковому мозку, наявність моноклонального протеїну (парапротеїну) у сироватці крові та / або в сечі, а також деструктивні зміни кісток. Але буває і не секретуюча парапротеїн мієлома.

Етіологія і епідеміологія

Ризик розвитку мієломної хвороби зростає під впливом радіоактивного опромінення і дії біохімічних факторів (бензолу, органічних розчинників).

Множинна мієлома частіше вражає чорношкірих, ніж білих. Як правило, захворювання виникає первинно і лише в невеликому числі випадків - після періоду доброякісної моноклональної гаммапатії.

Питома вага ММ складає 1 % від злоякісних захворювань в цілому і 10 % серед всіх гемобластозів. Захворюваність на ММ в 2012 р. Україні склала 1,7 випадків на 100 тис. населення, світовий стандарт складає 1,1 випадка. Захворюваність чоловічого та жіночого населення схожі. Більшість захворюваність на ММ серед людей віком більше 60 років. Смертність складає 1,2 на 100 тис. населення. До 40% хворих прожили менше 1-го року з числа тих, які вперше виявлені в 2012 року.

Патогенез

У патогенезі ММ значну роль відіграють цитокіни. Інтерлейкін-6 є основним цитокіном, який сприяє утворенню остеокластів.

Остеокласт-активуючий фактор, який виділяється мієломними клітинами, був ідентифікований як інтерлейкін-1b і фактор некрозу пухлин. Ці фактори можуть сприяти розвитку резистентності пухлини до лікування і приводити до деструкції кісток.

Клініка

Основні синдроми при ММ, які обумовлюють клінічну картину захворювання є: кістково-деструктивний, білкової патології, кістковомозковий, недостатності антитіл.

Деструктивні процеси розвиваються переважно в плоских кістках - ребрах, хребті, черепі, кістках таза, рідше - в проксимальних відділах трубчастих кісток верхніх і нижніх кінцівок. Нерідко виникають компресійні переломи хребта, защемлення нервових закінчень.

Поразка нервової системи: можливі параплегії, геміплегії або геміпарез, полінейропатії, гіперкальціємічна енцефалопатія.

Важким ускладненням ММ є мієломна нефропатія, яка проявляється протеїнурією, нирковою недостатністю, гематурією. Для цієї патології не характерно розвиток артеріальної гіпертензії, ретинопатії і набряків. Ниркова недостатність призводить до смерті третину хворих мієломною хворобою.

Високий вміст протеїнів у сироватці крові зумовлює підвищення в'язкості крові, що клінічно проявляється сухістю шкіри і слизових оболонок, синдромом Рейно, виразкуванням шкіри, парапротеїнемічною комою.

Геморагічний синдром спостерігається у 15% хворих з Е-мієломою і у 30% хворих з А-мієломою внаслідок осідання парапротеїну на мембранах тромбоцитів, утворенням ними комплексів з V, VII, VIII факторами згортання крові, периваскулярного відкладання амілоїду.

Внаслідок порушення гемопоезу може розвинути анемія, лейко-, тромбопенія. В кістковому мозку виявляють мієломноклітинну інфільтрацію. У хворих з ММ має місце пригнічення імунітету - знижено утворення антитіл, зменшена кількість гранулоцитів, Т-лімфоцитів, нормальних В-лімфоцитів.

У деяких випадках білок Бенс-Джонса може взаємодіяти з колагеном і відкладатися в тканинах багатих колагеном - шкірі, судинах, суглобах, сухожиллях, м'язах (міокард, язик) у вигляді параамілоїда.

При наявності кріоглобулінемії спостерігається поява на холоді висипань на шкірі, акроціаноз, оніміння пальців рук.

Діагностика

Для мієломної хвороби патогномонічним є плазмоклітинна інфільтрація кісткового мозку (більше 10%) і моноклональна імуноглобулінемія (сироватковий М-компонент або білок Бенс-Джонса в сечі). Тому обов'язковими є стерильна пункція, при відсутності або сумнівній плазматичній інфільтрації в мієлограмі, необхідне гістологічне дослідження кісткового мозку з імуногістохімічними дослідженнями.

В аналізі крові визначають збільшення швидкості осідання еритроцитів, еритроцити склеєні у вигляді монетних стовпчиків, з'являються плазматичні клітини, нормохромна нормоцитарна (іноді макроцитарна) анемія, знижена кількість ретикулоцитів.

Запідозрити мієломну хворобу можна при гіперпротеїнемії більше 100 г / л, зменшенні альбумін-глобулінового співвідношення менш ніж на одиницю. Патологічні імуноглобуліни виявляються на імуноелектрофореграмі білків сироватки крові та / або сечі при наявності вузької і різко обмеженої фракції (М-компонент, М-градієнт). Визначають їх кількість в крові і в сечі, білок Бенс-Джонса (ВJ протеїн - легкі ланцюги імуноглобулінів) - в сечі методом імунофіксації.

Під час рентгенологічного дослідження кісток зазначених вище локалізацій(в двох проекціях) виявляються дефекти круглої або овальної форми різної величини, остеопороз і деструкція хребців. При дифузній формі мієломи визначається тільки дифузний остеопороз.

До обов'язкових обстежень хворих мієломною хворобою відносяться: визначення рівнів кальцію, креатиніну, натрію, калію в крові, дослідження функції нирок (при наявності протеїнурії), визначення коагулограми, білірубину

з фракціями, трансаміназ, лактатдегідрогенази, β 2-мікроглобуліну, загального аналізу сечі.

При імунофенотипуванні визначається експресія білків-антигенів лімфоїдних рецепторів клітинами мієломного клону: CD38, CD49, CD56; не визначається експресія CD19, в той час як нормальні плазматичні клітини експресують антиген CD19. Вважають, що саме втрата здатності синтезувати антиген CD19 може призводити до втрати здатності клітин до апоптозу і накопичення мієломної маси.

Бажаними для діагностики є такі дослідження: визначення рівня фолатів, вітаміну B12; важких і легких ланцюгів парапротеїну в сировотці крові методом імунофіксації і їх характеристика; кількісне визначення імуноглобулінів в сечі; імуногістологічне дослідження кісткового мозку ; цитогенетичне дослідження кісткового мозку (диференційоване забарвлення, FISH-метод); комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія.

Класифікація

Розрізняють варіанти мієломної хвороби у відповідності з видом синтезованого парапротеїну: G-мієлома; A-мієлома; D-мієлома; E-мієлома, M-мієлома; мієлома Бенс-Джонса; несекретуюча мієлома.

G-мієлому діагностують у 50% хворих, A-мієлому - в 25% випадків, хвороба Бенс-Джонса (хвороба легких ланцюгів) зустрічається у 12-20% хворих.

Згідно *клініко-анатомічної класифікації* [Н.С. Андрєєва, 1998], виділяють такі форми мієломної хвороби:

- Дифузно-вогнищеву (у 60% хворих);
- Дифузну (у 24% хворих);
- Множинно-вогнищеву(у 15% хворих);
- Рідкісні (склерозивну, переважно вісцеральну – в 1% хворих).

За *перебігом* розрізняють хронічну і гостру (термінальну) фазу захворювання; активну/симптомну, уповільнену/тілючу мієлому,

моноклональну гаммапатію неясного генезу, що має значення для медикаментозної терапії.

Діагностичні критерії активної / симптомної ММ:

- Плазмоцити в кістковому мозку $\geq 10\%$ або наявність плазмоцитоми в біоптаті тканин.
- Наявність моноклонального протеїну в крові або в сечі ((IgG $\geq 3\text{г/дл}$ або IgA $\geq 1\text{г/дл}$) та/або в сечі (білок Бенс-Джонса $\geq 1\text{г/24г}$).
При відсутності моноклонального протеїну - наявність $\geq 30\%$ плазмоцитів в кістковому мозку.
- Наявність одного з пов'язаних з мієломою ознак дисфункцій органів аявності хоча б однієї з дисфункцій внутрішніх органів внаслідок мієломи (CRAB): [C] – збільшення рівня кальцію в крові (кальцій сироватки $> 10,5\text{ мг/л}$ або вище норми), [R] – ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці $> 2\text{ мг/100 мл}$), [A] – анемія (рівень гемоглобіну $< 10\text{ г/100 мл}$ або $2\text{ г} <$ норми), [B] – літичні ураження кісток або остеопороз, при наявності солитарної плазмоцитоми або остеопорозу без переломів - наявність $\geq 30\%$ плазмоцитів в кістковому мозку.

Додатковими критеріями активності ММ можуть бути амілоїдоз, симптоматичний синдром гіперв'язкості, гіпоглобулінемія і бактеріальні інфекції (більше двох разів на рік).

Діагностичні критерії уповільненої/тліючої ММ:

- Плазмоцити в кістковому мозку $\geq 10\%$ та / або наявність моноклонального протеїну в крові $> 30\text{ г / л}$.
- Відсутність кісткових уражень або будь-яких симптомів, пов'язаних з хворобою, перш за все, анемії, гіперкальціємії, ниркової недостатності.

Критерії діагностики моноклональної гаммапатії неясного генезу (MGUS):

- рівень парапротеїну: імуноглобулін G $\leq 30\text{ г / л}$, імуноглобулін A $\leq 20\text{ г / л}$, VJ протеїн $\leq 1\text{ г / 24 год}$;
- $< 10\%$ плазматичних клітин в кістковому мозку;

- Відсутність кісткових уражень або будь-яких симптомів, пов'язаних з хворобою, перш за все, анемії, гіперкальціємії, ниркової недостатності.
- Відсутність клінічних та лабораторних ознак амілоїдозу або хвороби відкладення легких ланцюгів імуноглобулінів.

ММ класифікують ще за стадіями, залежно від маси пухлинних клітин, патологічного парапротеїну, деструкції кісток, рівня кальцію, наявності анемії, нефропатії.

Стадіювання ММ за B.Durie, S.Salmon

Показник	Стадія I: усі критерії відповідають	Стадія II: 1 або більше критеріїв відповідають	Стадія III: 1 або більше критерії
Гемоглобін	>10 г/дл	8,5-10 г/дл	<85 г/л
Кальцій	<3,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л	>3,0 ммоль/л
М-протеїн			
IgA	<30 г/л	30-50 г/л	>50 г/л
IgG	<50 г/л	50-70 г/л	>70 г/л
Легкі ланцюги в сечі (білок Бенс-Джонса)	<4 г/добу	4-12 г/добу	12 г/добу
Субкласифікація	Стадія А	Креатинін сироватки <200 ммоль/л	
	Стадія Б	Креатинін сироватки ≥200 ммоль/л	

Додатковою ознакою для всіх стадій мієломної хвороби є рівень креатиніну в крові: <0,02 г/л - А (свідчить про нормальну функцію нирок); >0,02 г / л - В (ниркова недостатність).

На зміну наведеної системі стадіювання ММ активно впроваджується в практику система стадіювання, розроблена міжнародною робочою групою (IMWG) з вивчення мієломи, в основі якої лежить рівень альбуміну та β_2 -мікроглобуліну в крові (P.R. Greipp et al., 2005).

Система стадіювання мієломної хвороби (IMWG):

- Стадія I: β_2 -мікроглобулін $<3,5$ м г / л, альбумін ≥ 35 г / л;
- Стадія II: β_2 -мікроглобулін $<3,5$ м г / л, альбумін <35 г / л, або $3,5$ м г / л $\leq \beta_2$ -мікроглобулін $<5,5$ м г / л;
- Стадія III: β_2 -мікроглобулін $\geq 5,5$ м г / л.

Крім того, виділяють кілька атипових варіантів ММ:

• *Несекретуюча множинна мієлома:*

- відсутній парапротеїн в сироватці крові або сечі за результатами методу імунофіксації;
- кількість плазматичних клітин в кістковому мозку $\geq 10\%$ або наявність плазмоцитом;
- порушення в органах і системах, пов'язаних з мієломою (включаючи остеоліз кісток).

• *Солітарна плазмацитома кісток:*

- відсутність парапротеїну в сироватці крові або сечі;
- один осередок деструкції кісток, пов'язаний з проліферацією плазматичних клітин;
- кількість плазматичних клітин в к / м $<10\%$;
- відсутність ураження інших органів і тканин, пов'язаних із захворюванням.

• *Екстрamedулярна плазмацитома:*

- відсутність парапротеїну в сироватці крові або сечі (можливо невелика його кількість);
- екстрamedулярна (позакістковомозкова) пухлина, представлена плазматичними клітинами;
- відсутність ураження кісток скелета;

- відсутність ураження інших органів і тканин, пов'язаних із захворюванням (відсутність ураження кісток).

Диференціальна діагностика

Диференціальна діагностика ММ, перш за все, проводиться з іншим парапротеїнемічним гемобластозом з В-лімфоцитарною проліферацією в кістковому мозку і виробленням парапротеїну - макроглобулінемією Вальденстрема.

Для *макроглобулінемії Вальденстрема* характерна проліферація дрібних лімфоцитів. М-протеїн при ММ представлений частіше імуноглобулінами класів А, G, а при хворобі Вальденстрема - імуноглобуліном класу М.

У початковій стадії ММ необхідно диференціювати з іншими гаммапатіями при первинних захворюваннях нирок і печінки, туберкульозі, дифузних захворюваннях сполучної тканини, солідних пухлинах.

У встановленні діагнозу допомагають дослідження кісткового мозку, біохімічне дослідження крові, імунофенотипування клітин крові і кісткового мозку, виявлення М-компонента і білка Бенс-Джонса.

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

Пацієнти з наявністю остеолітичних вогнищ деструкції кісток мають бути направлені до спеціаліста – онколога, гематолога після виключення не пухлинних процесів впродовж 10-ти днів.

Крім злоякісних новоутворень, при яких до патологічного процесу залучаються кістки, деструкції можуть бути обумовлені гіперпаратіреозом, хворобою Педжета, інфекційними захворюваннями (остеомієліт, туберкульоз).

Лікування

Курси хіміотерапії при мієломній хворобі проводять при розвитку анемії, збільшення рівня М-компонента, гіперпарапротеїнемії, вираженій деструкції кісток.

Базові схеми 1-ої лінії терапії:

- Бортезоміб (велкейд) + дексаметазон. Кількість циклів - 5-6, часткова ремісія до 80%.

- Талідомід + дексаметазон. Часткова ремісія до 60%, повна ремісія - 7,7%.

Алогенну трансплантацію кісткового мозку призначають хворим у віці до 65 років в рамках дослідницьких клінічних протоколів.

Хворим, які є потенційними кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин (АТСК - введення власних стовбурових клітин) проводять індукцію ремісії 5-а курсами високодозованої хіміотерапії за схемами: бортезоміб + дексаметазон, талідомід + дексаметазон. При обмеженому застосуванні цих препаратів призначають мелфалан (алкеран) з преднізолоном (часткова ремісія до 30%, повна ремісія - 4%); протокол М2 (вінкристин, BCNU, алкеран, циклофосфамід, преднізолон); VAD (вінкристин, адриабластин, дексаметазон) - часткова ремісія до 50%, з подальшою АТСК.

Хворим, яким не планується високодозована хіміотерапія з аутотрансплантацією стовбурових клітин, найбільшу частоту ремісії можна досягти при використанні традиційної схеми - мелфалан (алкеран) з преднізолоном з додаванням нових препаратів - бортезомібу (велкейд) або талідоміду. У першому випадку часткова ремісія складає понад 71%, повна ремісія - 30%, у другому - 42-70%, і 15% відповідно.

Друга лінія терапії для хворих з рефрактерними формами ММ і при рецидивах захворювання. У випадку виникнення рецидиву більш ніж через 2 роки, необхідно застосовувати схеми попереднього лікування. Якщо період був коротким, слід використовувати інші схеми ПХТ. Зокрема: CVR (циклофосфамід, бортезоміб, преднізолон), часткова ремісія до 89%, повна -

53%; PAD (бортезоміб, доксорубіцин, циклофосфамід, дексаметазон), часткова ремісія до 60%; VMPT (бортезоміб, мелфалан, преднізолон, талідомід) - часткова ремісія до 67%, повна - 17%; інші схеми більш токсичні.

В якості підтримуючої терапії та для досягнення ремісії або стабілізації патологічного процесу використовують альфа-інтерферон у дозі 3 млн од / м² 3 рази на тиждень.

При вираженій анемії доцільно призначати еритропоетин 10 тис. МО 3 рази на тиждень або 30-40 тис. МО 1 раз в тиждень не менше 3-4-х тижнів.

Хворим мієломною хворобою з синдромом підвищеної в'язкості крові (загальний білок сироватки більше 100-140 г / л) і кровоточивості при гіперпротеїнемії показаний плазмаферез. Процедуру проводять 2-3 рази на тиждень в кількості 4-6 сеансів. Показанням для плазмаферезу є також ниркова недостатність.

При компресійних переломах використовується тривале витягування, спеціальні корсети, ретельна репозиція і фіксація кісткових уламків, при показаннях - хірургічний остеосинтез. Для забезпечення постійного навантаження на опірні частини скелета пацієнтам показані заняття ЛФК.

Для лікування деструктивних уражень кісток використовують бісфосфанати (бонефос, бондрон, бондронат, аредія, золедронова кислота, паміредин і ін. 1 раз на місяць), які блокують остеокласти і попереджають прогресування пошкоджень скелета. Тривалість лікування до 2-х років. При ізольованій формі мієломної хвороби призначають променеву терапію в сумарній дозі 40 - 50 Гр.

З метою зменшення больового синдрому призначають неопіодні анальгетики (ацетамінофен), натуральні або синтетичні опіоїди (налбуфен, налбук). Застосування нестероїдних протизапальних засобів обмежено через високу частоту гастритів і ураження нирок. Одним з нових методів терапії хронічного болю є використання трансдермальної системи фентаніл.

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій у пацієнтів з ММ.

Оцінка відповіді на лікування проводиться за наступними критеріями

Повна ремісія:

- відсутність М-протеїну в сироватці крові і сечі, підтверджене методом імунофіксації не менше 6 тижнів;
- відсоток плазматичних клітин в кістковому мозку менше 5%.

Часткова ремісія:

- 50% -а редукція М-протеїну в сироватці і / або > 90%-а редукція екскреції легких ланцюгів у сечі або їх секреція в сечі <200 мг / год протягом 6 тижнів;
- для несекретуючої мієломи - редукція плазматичних клітин в кістковому мозку > 50% від вихідного рівня.

Мінімальна ремісія:

- 25-49% редукція М-протеїну в сироватці і / або 50-89% редукція екскреції легких ланцюгів у сечі <200 мг / год протягом 6 тижнів;
- для несекретуючої мієломи - редукція плазматичних клітин в кістковому мозку > 25-49% від вихідного рівня.
- плато - показники відповіді на лікування стабільні протягом ≥ 3 -х місяців (відхилення в межах 25%).

Прогресія захворювання

1. На > 25% збільшення парапротеїну в крові (не менш 5 г / л) або екскреції легких ланцюгів у добовій сечі (до рівня $\geq 0,2$ г / добу), зафіксовані при 2-х дослідженнях;
2. На > 25% збільшення кількості плазматичних клітин в кістковому мозку, що не менше 10%.
3. Зазначене збільшення старих або поява нових літичних кісткових ушкоджень або розвиток плазмоцитоми м'яких тканин.
4. Гіперкальціємія (> 3 ммоль г / л).

Рецидив

Поява парапротеїну в крові або сечі, плазмоцитів в кістковому мозку $\geq 5\%$, нові локуси кісткових ушкоджень або плазмоцитома м'яких тканин, гіперкальціємія (> 2,8 ммоль г / л).

Приклади типових аналізів крові захворювань при лейкоміях

<p><i>Гострий мієлобластний лейкоз:</i> Нв - 90 г / л; Кількість еритроцитів - $2,7 \times 10^{12}$ / л; Кольоровий показник - 1,0; Тромбоцити - 13×10^9 / л; Ретикулоцити - 0,4% Лейкоцити - $120,0 \times 10^9$ / л; бластні клітини - 82%; мієлоцити - 2% сегментоядерні - 10%; лімфоцити - 4%; моноцити - 2%; швидкість осідання еритроцитів - 20 мм / год. <i>Цитохімія бластних клітин:</i> пероксидаза в бластах + реакція на глікоген (PAS) -</p>	<p><i>Гострий лімфобластний лейкоз:</i> Нв - 70 г / л; Кількість еритроцитів - $2,0 \times 10^{12}$ / л; Кольоровий показник - 1,0; Тромбоцити - 70×10^9 / л; Ретикулоцити - 0,2% лейкоцити - $250,0 \times 10^9$ / л; бластні клітини - 65% сегментоядерні - 18% лімфоцити - 15%; моноцити - 2%; швидкість осідання еритроцитів - 30 мм / год. <i>Цитохімія бластних клітин:</i> пероксидаза в бластах - реакція на глікоген (PAS) +</p>
<p><i>Хронічний мієлолейкоз хронічна стадія:</i> Нв - 90 г / л; Кількість еритроцитів - $2,7 \times 10^{12}$ / л; Кольоровий показник - 1,0; Тромбоцити - 1300×10^9 / л; Лейкоцити - $120,0 \times 10^9$ / л; бластні клітини - 2%; промієлоцити - 3%; мієлоцити - 8%; юні - 12%; паличкоядерні - 10%; сегментоядерні - 45%; базофіли - 6%; еозинофіли - 8%; лімфоцити - 4%; моноцити - 2%; швидкість осідання еритроцитів - 20 мм / год.</p>	<p><i>Хронічний мієлолейкоз, бластний криз:</i> Нв - 70 г / л; Кількість еритроцитів - $2,0 \times 10^{12}$ / л; Кольоровий показник - 1,0; Тромбоцити - 70×10^9 / л; Лейкоцити - $250,0 \times 10^9$ / л; бластні клітини - 15% промієлоцити - 10% мієлоцити - 12% юні - 15% паличкоядерні - 10% сегментоядерні - 18% базофіли - 10% еозинофіли - 6%; лімфоцити - 2%; моноцити - 2%; швидкість осідання еритроцитів - 30 мм / год.</p>

<p><i>Симптоматичний еритроцитоз (ХОЗЛ, ІХС)</i> НЬ – 200 г/л; Кількість еритроцитів-$6,0 \times 10^{12}$ /л; – 0,91; Тромбоцити – $180,0 \times 10^9$/л; Лейкоцити – $6,4 \times 10^9$ /л; юні – 0%; паличкоядерні – 3%; сегментоядерні – 58%; базофіли – 0%; еозинофіли – 3,0%; лімфоцити – 30%; моноцити – 6%; ШОЕ– 6 мм /год</p>	<p><i>Істинна поліцитемія (еритремія):</i> НЬ – 220 г/л; Кількість еритроцитів-$7,2 \times 10^{12}$ /л; Кольоровий показник– 0,91; Тромбоцити – $450,0 \times 10^9$ /л; Лейкоцити – $12,2 \times 10^9$ /л; юні – 2%; паличкоядерні – 8%; сегментоядерні – 68%; базофіли – 0,5%; еозинофіли – 0,5%; лімфоцити – 18%; моноцити – 3%; ШОЕ – 0,5 мм /год</p>
<p><i>Множинна мієлома</i> НЬ – 98 г/л; Кількість еритроцитів-$3,2 \times 10^{12}$ /л; Кольоровий показник – 0,9; Тромбоцити – 200×10^9 /л; Лейкоцити – $5,0 \times 10^9$/л; паличкоядерні – 2%; сегментоядерні – 58%; лімфоцити – 36%; моноцити – 4%; ШОЕ – 58 мм / год</p>	<p><i>Хронічний лімфолейкоз</i> НЬ – 100 г / л; Кількість еритроцитів -$3,5 \times 10^{12}$ /л; Кольоровий показник– 0,9; Тромбоцити – 220×10^9 /л; Лейкоцити – $150,0 \times 10^9$ /л; паличкоядерні – 1%; сегментоядерні – 8%; лімфоцити – 88%; моноцити – 3%; ШОЕ– 18 мм / год Клітини Боткіна– Гумпрехта – 10 на 100 лейкоцитів</p>

Зразки клінічних діагнозів:

1. Хронічний мієлолейкоз, пізня хронічна стадія, з вираженою сплено- , гепатомегалією, ризик високий.
2. Хронічний мієлолейкоз,термінальна стадія, бластний криз.
3. Хронічний лімфолейкоз, початкова стадія, А (0) ст. по Rai.
4. Істинна поліцитемія, II стадія, фаза А.
5. Істинна поліцитемія, II стадія, фаза В, спленомегалія.

6. Істинна поліцитемія, III стадія (термінальна), трансформація в гострий лейкоз.

2.3. Контрольні питання, тести вихідного рівня знань, клінічні завдання

Контрольні питання

1. Особливості анамнезу і фізикального огляду у пацієнтів з підозрою на лейкемічний процес.
2. Критерії клініко-лабораторної діагностики гострого і хронічного мієлоїдного та лімфоїдного лейкозів.
3. Класифікація гострих лейкозів.
4. Принципи лікування гострих і хронічних лейкозів.
5. Форми хронічного лімфолейкозу.
6. Стадії хронічного мієлоцитарного і лімфоцитарного лейкозів. Особливості їх терапії.
7. Критерії діагностики і стадії істинної поліцитемії.
8. Диференційна діагностика істинної поліцитемії та симптоматичних еритроцитозів.
9. Клініко-лабораторні критерії діагностики множинної мієломи.
10. Основні хіміотерапевтичні препарати при різних лейкозах.

Тести вихідного рівня знань

1. Цитохімічні критерії гострого лімфобластного лейкозу:
 - A. Позитивна реакція на мієлопероксидазу
 - B. Позитивна реакція на глікоген
 - C. Позитивна реакція на кислу фосфатазу
 - D. Позитивна реакція на неспецифічну естеразу
2. Основою сучасного лікування мієлоїдних форм гострого лейкозу є:
 - A. Комбінація цитозин-арабінозида с антрациклінами

В. Постійний прийом гідреа

С. Використання протипухлинних препаратів рослинного походження

Д. Цитозар, тіогуанін, адриабластин

3. Препарати для лікування хронічного мієлолейкозу у розгорнутій стадії - все перераховане, крім:

А. Поліхіміотерапія

В. Мієлосан

С. Глівек

Д. Гідроксісечовина

4. Принцип терапії бласного кризу хронічної мієлоцитарної лейкемії:

А. Мієлосан або мієлобромол у великих дозах

В. Гідроксісечовина

С. Схеми лікування гострого лейкозу

Д. Циклофосфан з преднізолоном

5. Ранні клінічні ознаки термінальної стадії і бласного кризу хронічної мієлоцитарної лейкемії:

А. Лейкоцитоз, еозинофілія, базофілія

В. Збільшення селезінки, печінки

С. Рефрактерність до мієлосану, гідреа

Д. Збільшення лімфатичних вузлів і селезінки

6. Клінічні ознаки істинної поліцитемії все перераховані, крім:

А. Почервоніння та свербіж шкіри

В. Збільшення селезінки, артеріальна гіпертензія

С. Слабкість, збільшення печінки і селезінки

Д. Збільшення лімфатичних вузлів

7. Найбільш характерні клінічні ознаки при симптоматичних абсолютних еритроцитозах:

- A. Спленомегалія
- B. Збільшення печінки
- C. Свербіж шкіри
- D. Акроціаноз

8. Показання до призначення поліхіміотерапії (схеми CHOP, COP) при хронічному лімфолейкозі:

- A. Помірний лейкоцитоз з лімфоцитозом
- B. Клінічна стадія III -IV (Rai)
- C. Клінічна стадія 0 (Rai)
- D. Помірний лейкоцитоз з помірним збільшенням периферичних лімфовузлів

9. На протеїнограмі M-градієнт і вигляді піку при:

- A. Ревматоїдному артриті
- B. Мієломній хворобі
- C. Цирозі печінки
- D. Гострій лейкемії

10. Діагноз мієломної хвороби найбільш можливий при:

- A. Збільшення кількості плазматичних клітин $> 10\%$ в кістковому мозку
- B. Висока протеїнемія (більше 120 г/л)
- C. Гіпоглобулінемія
- D. Наявність вогнищ деструкції в кістках

Правильні відповіді:

1 – B, 2 – A, 3 – A, 4 – C, 5 – C, 6 – D, 7 – D, 8 – B, 9 – B, 10 – A.

Клінічні задачі

1. Чоловік, 63 роки, звернувся зі скаргами на різку загальну слабкість, поганий апетит, схуднення, болі в суглобах, відчуття тяжкості у правому підребер'ї . У крові: Ер. – $3,4 \times 10^{12}$ /л; НЬ – 102 г/л; кольоровий показник– 0,9; Тр. – 240×10^9 г/л; Л. – 138×10^9 /л; бл. кл. – 1%; промц. – 2%; мц. – 13%; юні – 12%; п / я – 16%; с / я – 31%; баз. – 3%; еоз. – 8%; лф. – 9%; мон. – 5%; ШОЕ – 30 мм/год. Який попередній діагноз?

А. Гострий лейкоз.

В. Хронічний мієлолейкоз.

С. Лейкемоїдна реакція.

Д. Еритромієлоз.

Е. Хронічний лімфолейкоз.

2. Хвора 52 років, звернулася до лікаря зі скаргами на слабкість, свербіж шкіри після контакту з водою, тяжкість у голові. Об'єктивно: шкірні покриви обличчя, шиї, кінцівок гіперемійовані. АТ - 180/100 мм рт.ст. Селезінка на 4 см виступає з підребер'я. Який найбільш ймовірний діагноз?

А. Дерматоміозит.

В. Алергічний дерматит.

С. Справжня поліцитемія.

Д. Системна склеродермія.

Е. Гіпертонічна хвороба.

3. Хвора 18 років госпіталізована в гематологічне відділення зі скаргами на головний біль, загальну слабкість, відсутність апетиту, підвищення температури тіла до 39°C , поява припухлості на шиї. Об'єктивно: шкіра і слизові оболонки різко бліді, пакети лімфатичних вузлів на шиї по обидва боки розміром до 1 см, безболісні. Печінка на 1 см виступає з підребер'я, безболісна, селезінка збільшена на 0,5 см, температура тіла 38°C ; У крові: НЬ - 98 г / л; Ер. - $2,9 \times 10^{12}$ / л; Л. - 32×10^9 / л; с / я - 28%; мон. - 2%; лф. - 39%; бл. кл. - 31%; рет. - 3%;

Тр. - 120×10^9 / л; швидкість осідання еритроцитів - 36 мм / год. PAS реакція в бластних клітинах позитивна. Яка форма лейкозу у хворої?

- A. Гострий мієлобластний лейкоз.
- B. недиференційований лейкоз.
- C. хронічний лімфолейкоз.
- D. Хронічний мієлолейкоз.
- E. Гострий лімфобластний лейкоз.

4. Хвора 38 років, звернулась до лікаря у зв'язку зі слабкістю, лихоманкою, прогресуючим схудненням, запамороченням. Об'єктивно: зріст - 165 см, маса тіла - 40 кг, шкіра суха, різко бліда з жовтим відтінком. У крові: Ер. - $1,89 \times 10^{12}$ / л; Нь - 86 г / л; Л. - 500×10^9 / л; мієлобл. - 78%; нейтрофіли - 15%; лф. - 7%. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A. Анемія.
- B. Гострий лімфобластний лейкоз.
- C. Хронічний лімфоцитарний лейкоз.
- D. Гострий мієлобластний лейкоз.
- E. Лейкемоїдна реакція.

5. Жінка 30 років, звернулася до лікаря зі скаргами на біль в суглобах, лихоманку, періодичні крововиливи. До цього часу була здоровою, проживала в Чорнобилі до аварії на ЧАЕС. Об'єктивно: гепатолієнальний синдром, лімфатичні вузли не збільшені. У крові: Л. - 200×10^9 / л, велика кількість гранулоцитів різного ступеня зрілості, мієлобл. <5%, Ph - хромосома в клітинах кісткового мозку. Який діагноз найбільш вірогідний?

- A. Мієлофіброз.
- B. Злоякісна пухлина.
- C. Гострий мієлолейкоз.
- D. Лейкемоїдна реакція.
- E. Хронічний мієлолейкоз.

6. Хвора 49 років, скаржиться на біль і наявність пухлини в лівому підребер'ї, загальну слабкість, підвищену стомлюваність, схудла. Об'єктивно: шкіра і слизові оболонки помірно бліді, чисті, периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Симптоми стерналгії і осалгії негативні. Пульс - 92 уд / хв, ритмічний. Печінка на 4 см виступає з під краю реберної дуги, безболісна, нижній край селезінки на рівні пупка. У крові: НЬ - 90 г / л; Ер. - $3,0 \times 10^{12}$ / л; колірний показник - 0,9; Л. - 140×10^9 / л; промц. - 10%; мц. - 13%; ю. - 11%; п / я - 28%; с / я - 22%; ЕОЗ. - 5%; баз. - 4%; лф. - 4%; мон. - 3%; швидкість осідання еритроцитів - 38 мм /; Тр. - 345×10^9 / л. Яка патологія найбільш імовірно обумовлює таку картину?

А. Хронічний мієлолейкоз.

В. Лейкемоїдна реакція.

С. Синдром Бадда-Кіарі.

Д. Цироз печінки.

Е. Хронічний лімфолейкоз.

7. Хвора 60 років, скаржиться на задишку. Протягом багатьох років хворіє на хронічний бронхіт. Об'єктивно: виражений дифузний ціаноз. Ожиріння. АТ - 180/110 мм. рт. ст. У легенях - розсіяні сухі хрипи. Відзначається збільшення печінки і селезінки. У крові: НЬ - 180 г / л; Ер. - $5,6 \times 10^{12}$ / л; Л. - 12×10^9 / л; Тр. - 480×10^9 / л; швидкість осідання еритроцитів - 2 мм / год. Який найбільш ймовірний діагноз?

А. Синдром Піквіка. Симптоматичний еритроцитоз.

В. Справжня поліцитемія. Хронічний бронхіт.

С. Хронічний бронхіт. Симптоматичний еритроцитоз.

Д. Гіпертонічна хвороба. Симптоматичний еритроцитоз.

Е. Хронічний мієлолейкоз. Хронічний бронхіт.

8. Чоловік 44 років, поступив в інфекційне відділення з діагнозом фолікулярної ангіни. Температура тіла - 38,6 ° С, шкіра і слизові оболонки звичайного кольору. Пульс - 102 уд / хв, АТ - 130/70 мм. рт. ст. У крові: Ер. - $2,7 \times 10^{12}$ / л; Нь - 90 г / л; колірний показник - 1,0; Л. - 38×10^9 / л; бл. кл. - 68%; п / я - 2%; с / я - 14%; лф. - 14%; мон. - 2%; швидкість осідання еритроцитів - 46 мм / год. Яке захворювання можливо у пацієнта?

А. Хронічний лімфолейкоз.

В. Гострий агранулоцитоз.

С. Хронічний мієлолейкоз.

Д. Гострий лейкоз.

Е. Лейкемоїдна реакція.

9. Хворий 53 років, скаржиться на загальну слабкість, відсутність апетиту, схуднення, лихоманку. Об'єктивно: полілімфаденопатія, лімфатичні вузли тістоватої консистенції, гепатомегалія. У крові: Ер. - $4,0 \times 10^{12}$ / л; Нь - 110 г / л; Л. - 100×10^9 л; баз. - 1%; ЕОЗ. - 1%; п / я - 4%; с / я - 42%; мон. - 25%; лимф. - 50%; тині Боткіна-Гумпрехта. Який діагноз найбільш імовірний у даному випадку?

А. Хронічний мієлолейкоз.

В. Гострий лейкоз.

С. Хронічний лімфолейкоз.

Д. Лімфогранулематоз.

Е. Мієломна хвороба.

Правильні відповіді на клінічні завдання:

1 - В, 2 - С, 3 - Е, 4 - D, 5 - Е, 6 - А, 7 - В, 8 - Д, 9 - С.

ТРЕТЄ ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

ЛІМФАДЕНОПАТІЙ

Актуальність проблеми

Збільшення лімфовузлів, що викликається різними чинниками, одне з найчастіших патологічних станів, з якими стикається лікар загальної практики, особливо у дітей. На тлі алергізації населення і неадекватної імунної відповіді з одного боку і зниження загальної імунореактивності з іншого, останнім часом лімфаденопатії частіше супроводжують взаємодію організму з будь-якими збудниками (вірусна, бактерійна та ін. інфекції), виявляються при розвитку захворювань з аутоімунною та онкопатологією.

Тому лікар загальної практики повинен мати уявлення про основні причини розвитку лімфаденопатій, диференційну діагностику їх реактивної або пухлинної природи.

Навчальні цілі

- ознайомитись з клінічними проявами захворювань, зокрема, кровотворної системи та інших систем організму, які супроводжуються лімфаденопатією, методами своєчасної діагностики, диференційним діагнозом;
- навчитися проводити грамотне опитування пацієнтів з лімфаденопатією, деталізацію скарг, визначати основні симптоми лімфом, метастатичних, запальних, інфекційних процесів, захворювань сполучної тканини, СНІДу;
- навчитися проводити фізикальне обстеження пацієнтів з лімфаденопатією, ознаками лімфовузлів злоякісної, запальної, реактивної природи;
- засвоїти тактику ведення хворого з лімфаденопатіями різного генезу.

Тести вхідного рівня знань

1. Діагноз неходжкінська лімфома встановлюється на підставі:
 - А. Гістологічного дослідження видаленої пухлини.
 - В. Аналізу периферичної крові.

С. Пункційної біопсії пухлини.

Д. Скарг і анамнезу.

2. Неходжкінська злоякісна лімфома - це злоякісне захворювання крові, яка розвивається з :

А. Клітин мієлоїдного ряду.

В. Клітин лімфоїдного ряду.

С. Клітин еритроїдного ряду.

Д. Клітин мегакаріоцитарного ряду.

3. Діагноз лімфоми Ходжкіна може бути встановлений на підставі:

А. Аналізу скарг пацієнта (лихоманка, збільшення лімфатичних вузлів, зниження маси тіла та ін.).

В. Пункційної біопсії збільшеного вузла.

С. Аналізу периферичної крові, аналізу сечі.

Д. Гістологічного дослідження видаленого вузла з обов'язковим виявленням "діагностичних" клітин (Березовського-Штернберга).

4. Неходжкінська злоякісна лімфома відноситься до:

А. Солідних пухлин.

С. Інфекційних захворювань.

В. Захворюванням системи крові.

Д. Ревматичним захворюванням.

5. Лімфовузли метастатичної природи :

А. М'які, нерухомі, болісні.

В. Щільні, спаяні з тканинами, симетричні, болісні.

С. М'які, рухливі, безболісні.

Д. Щільні, частіше одиничні, спаяні з тканинами, безболісні, асиметричні.

6. Інфекційний мононуклеоз ставиться на підставі:

- A. Збільшення задньошийних лімфовузлів, ангіни, мононуклеарів у периферичній крові.
- B. Біопсії лімфовузла.
- C. Виявлення у біоптаті лімфовузла В-лімфоцитів.
- D. Системного збільшення лімфовузлів, появи в периферичній крові мієлоцитів.

7. Діагноз множинної мієломи встановлюється на підставі:

- A. Збільшення периферичних лімфовузлів.
- B. Виявлення більше 10% плазматичних клітин у кістковому мозку, парапротеїну в крові і/або сечі.
- C. Зниження рівня гемоглобіну (менше 100 г/л), висока швидкість осідання еритроцитів, протеїнемії.
- D. Виявлення вогнищ остеолізу, зниження рівня гемоглобіну (менше 100 г/л), високої швидкості осідання еритроцитів.

8. Субстрат пухлини при неходжкінській злоякісній лімфомі:

- A. Плазматичні клітини
- B. Мієлоцити
- C. В-лімфоцити або Т-лімфоцити
- D. Мегакаріоцити

9. Основні методи лікування гострого лімфаденіта :

- A. Антибактеріальна терапія.
- B. Переливання компонентів крові.
- C. Спостереження за хворим без терапії.
- D. Цитостатична терапія (хіміотерапія).

10. При гострому неспецифічному лімфаденіті лімфовузли:

- A. Щільні, у вигляді пакетів, болісні, симетричні.
- B. М'які, безболісні, рухливі.
- C. Болісні, асиметричні, спаяні з навколишніми тканинами.
- D. Болісні, м'які, рухливі, асиметричні.

Еталони відповідей:

1 – А, 2 – В, 3 – D, 4 – В, 5 – D, 6 – А, 7 – В, 8 – С, 9 – А, 10 – D.

ЗМІСТ ТЕМИ

Загальні поняття. Причини. Основні захворювання

Лімфаденопатією називається будь-яка зміна лімфовузлів за розміром, консистенцією або кількістю. Збільшення розмірів лімфатичних вузлів - лімфаденопатія - є одним з симптомів багатьох захворювань, різних за своєю причиною, клінічними проявами, методами діагностики, лікування і прогнозу.

Лімфовузли разом з селезінкою є основними периферичними імунними органами, вони дренують кров і лімфу, що надходить від усіх органів. Лімфовузли складаються з стромальних компонентів, капсули і клітинних компонентів, представлених антигенпрезентуючими клітинами (макрофаги, фолікулодендритні клітини) і ефекторними клітинами (Т- і В-лімфоцити). Під час імунної відповіді плин крові і лімфи через лімфовузол може збільшитися у 25 разів. Разом з проліферацією активованих клітин це обумовлює збільшення лімфоїдної тканини у разі нормально запальної відповіді. Цим же обумовлені напруженість, хворобливість лімфовузлів при різних інфекціях. При потраплянні великої кількості інфекційного агента у лімфовузол можливе виникнення фолікулярного некрозу і гноєтворення.

Ситуації, при яких виявляється збільшення периферичних лімфатичних вузлів:

- збільшення лімфовузлів виявляється самим хворим, який страждає на захворювання в сьогоденні або минулому, що проявляється лімфаденопатією;
- збільшення лімфовузлів виявляється лікарем у хворого, який страждає в сьогоденні або минулому захворювання з лімфаденопатією і який звернувся з приводу інших причин (лихоманка, больовий синдром та ін.);
- збільшення лімфовузлів виявляється лікарем у хворого, що не страждав у минулому захворюваннями з лімфаденопатією і що звернувся з приводу інших причин.

Слід зазначити, що у дитини старше року, що не має зайвої маси тіла, в нормі можуть пальпуватись підщелепні, пахвові, пахвинні лімфовузли. Вони безболісні, рухомі, розміром не більше 1 см. У здорового немовляти через недостатній розвиток сполучнотканинної капсули лімфовузла і добре розвиненої підшкірної жирової клітковини лімфовузли можуть і не пальпуватись.

Серед неінфекційних причин збільшення лімфовузлів може бути обумовлене інфільтрацією активованими лімфоцитами при неінфекційних запальних процесах (у т. ч. протипухлинній відповіді), інфільтрацією безпосередньо пухлинними клітинами (метастази, пухлини первинної лімфоїдної локалізації), інфільтрацією макрофагами з метаболічними відкладеннями (хвороби накопичення).

Причини лімфаденопатій

Виділяють чотири групи причин збільшення лімфовузлів :

1. Збільшення числа доброякісних лімфоцитів і макрофагів в процесі імунної відповіді на антиген.
2. Інфільтрація запальними клітинами при інфекціях, коли до процесу залучаються лімфовузли.
3. Проліферація у лімфовузлах злоякісних лімфоцитів і макрофагів.
4. Інфільтрація лімфовузлів метастатичними злоякісними клітинами.

Основні захворювання з синдромом лімфаденопатій:

Інфекції:

- Бактеріальні (усі піогенні бактерії, хвороба кошачих подряпин, сифіліс, туляремія)
- Мікобактеріальні (туберкульоз, лепра)
- Грибкові (гістоплазмоз, кокцидіомікоз)
- Хламідійні (венерична лімфогранульома)
- Паразитарні (токсоплазмоз, трипаносомоз, філяріоз)
- Вірусні (вірус Епштейн–Барр, цитомегаловірус, кір, гепатит, ВІЛ)

Імунопатологічні захворювання

Ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, сироваткова хвороба, лікарські реакції (фенітоїн), хвороба Кастлемена (ангіофоллікулярна лімфоїдна гіперплазія), синусовий гістіоцитоз з масивною лімфаденопатією, синдром Кавасакі, хвороба Кімура (зустрічаються в Азії).

Пухлини імунокомпетентної системи

Хронічний і гострий лімфоїдний лейкози, неходжкінські лімфоми, хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз), ангіоімунобластоподібна Т-клітинна лімфома, макроглобулінемія Вальденстрема, злоякісний гістіоцитоз.

Інші пухлини (метастатичні)

Рак молочної залози, легені; меланома; пухлини голови, ший; пухлини шлунково-кишкового тракту; саркома Капоші; пухлини із зародкових клітин.

Хвороби накопичення: хвороба Гоше, хвороба Німана-Піка.

Ендокринопатії: гіпертиреоз, тиреоїдит, наднирникова недостатність.

Інші: саркоїдоз, амілоїдоз (міелома, спадковий амілоїдоз, хронічні запальні захворювання), дерматопатичний лімфаденіт.

Напрямок діагностичного пошуку при лімфаденопатії визначається передусім клінічною ситуацією, тобто інформацією, отриманою при первинному огляді хворого (анамнез, фізикальне дослідження), даними рутинного лабораторного дослідження, головним чином показниками периферичної крові.

Диференційна діагностика

При диференційній діагностиці лімфаденопатій основними орієнтирами, отриманими при первинному огляді хворих, є наступні:

- анамнестичні відомості;
- вік хворих;
- характер лімфаденопатії (локалізація, поширеність, розміри, консистенція, болючість, рухливість лімфовузлів);
- наявність інших клінічних ознак (збільшення селезінки, лихоманка, шкірні висипання, суглобовий синдром, ураження легень та ін.);
- показники периферичної крові.

Кожна з названих ознак має різне діагностичне значення (чутливість, специфічність). Так, лихоманка або анемія у хворого на лімфаденопатію може бути проявом не лише інфекційного і пухлинного процесу, але і деяких системних захворювань та системних васкулітів (системний червоний вовчак, хвороба Стілла та ін.). Водночас, виявлення в периферичній крові бластних клітин практично однозначно свідчить про наявність у хворого гострого лейкозу і вимагає лише уточнення його морфологічного варіанту.

Анамнестичні відомості (травма кінцівок, подорожі, контакт з деякими хворими і так далі) дозволяють визначити напрям діагностичного пошуку, а у ряді випадків можуть набувати вирішального значення при диференційній діагностиці лімфаденопатій (наявність у хворого захворювання, що проявляється збільшенням лімфовузлів, прийом деяких медикаментів). У першу чергу важливо зібрати детальний анамнез (давність появи лімфаденопатії, епідеміологічний анамнез, швидкість наростання розмірів ЛВ, наявність інших скарг). Так, швидке збільшення розмірів лімфовузлів зі швидким зворотним розвитком, болючість при пальпації є характерним для інфекційних захворювань. Тривалий перебіг з прогресуючим наростанням розмірів, безболісність лімфовузлів частіше є характерними для злоякісного захворювання.

Вік хворих може бути одним з орієнтирів, що визначають напрям діагностичного пошуку. Він багато в чому звужує коло причин розвитку лімфаденопатії. Регіонарна лімфаденопатія у осіб молодше 30 років у 80% випадків має інфекційне походження, у осіб старше 50 років регіонарна лімфаденопатія в 60% випадків має неопластичний генез. Молодший дитячий вік, наявність контактів з однолітками з проявами висипу дозволяє думати про захворювання на краснуху, кір; шкільний вік і знаходження в таборі або інтернаті - про інфекційний мононуклеоз. Наявність контактів з тваринами часто дозволяє запідозрити інфекційну природу захворювання (коти - "хвороба котячих подряпин" - бартофельоз, рогата худоба - бруцельоз, дикі тварини - туляремія). Генералізована лімфаденопатія у пацієнтів, що отримували препарати крові або вживали наркотики, потребує виключення, в першу чергу, ВІЛ-інфекції.

При первинному огляді хворого зі збільшенням ЛВ лікар виявляє різноманітну локалізацію і поширеність лімфаденопатії. Локалізація збільшених ЛВ дозволяє запідозрити певний круг захворювань з метою проведення подальшого цілеспрямованого дослідження. Так, потиличні ЛВ зазвичай збільшуються при інфекціях волосистої частини голови, а привушні ЛВ - при інфекційних кон'юнктивітах. Місцеве збільшення шийних лімфовузлів є наслідком інфекцій верхніх дихальних шляхів, носоглотки, задньошийних - інфекційного мононуклеозу, проте при цьому необхідно також виключати як лімфопроліферативні пухлини, так і метастази у лімфовузлах пухлин різноманітної локалізації (голова і шия, легені, молочна і щитовидна залози). Збільшення надключичних і передрабинчастих лімфовузлів практично ніколи не буває реактивним, а частіше пов'язано з лімфопроліферативними пухлинами, метастатичним пухлинним процесом (пухлини шлунку, яєчників, легень, молочних залоз). Залежно від поширеності слід розрізняти наступні варіанти лімфаденопатій :

- локальна лімфаденопатія - збільшення одного лімфовузла в одній з ділянок (одиночні шийні, надключичні);

- регіонарна лімфаденопатія - збільшення декількох лімфовузлів однієї або двох суміжних ділянок (надключичні і пахвові, надключичні і шийні, потиличні і підщелепні та ін.);
- генералізована лімфаденопатія - збільшення лімфовузлів більше трьох ділянок (шийні, надключичні, пахвові, пахвинні та ін.).

При усій відносності такого розділення *поширеність* лімфаденопатії може мати значення для попереднього діагнозу. Збільшення одного лімфовузла частіше вимагає виключення первинного або метастатичного пухлинного процесу або є реактивним у відповідь на місцевий інфекційно-запальний процес. Генералізована лімфаденопатія зазвичай виявляється при інфекційних (вірусні інфекції, токсоплазмоз), системних захворюваннях (системний червоний вовчак), лімфопроліферативних пухлинах (хронічний лімфолейкоз).

Разом з поширеністю лімфаденопатії необхідно враховувати розміри і консистенцію лімфовузлів. Якщо їх розміри не перевищують 1 см², то швидше за все йдеться про реактивну лімфаденопатію. У хворих зі збільшеними лімфовузлами розміром більше 2 см² частіше слід підозрювати пухлинний або гранулематозний процес. У випадках збільшення лімфовузлів, що не перевищує 1,5 см², і за відсутності явних ознак інфекції потрібне подальше спостереження за хворими.

Консистенція ЛВ (м'яка, щільна, еластична), їх рухливість і хворобливість також можуть бути діагностичними орієнтирами в процесі диференційної діагностики. Щільні ЛВ зазвичай характерні для метастазів пухлин. Хворобливість ЛВ при пальпації обумовлена швидким розтягуванням капсули і свідчить зазвичай про запальний процес (інфекційний або реактивний), хоча при деяких пухлинних захворюваннях (зокрема, при гострому лейкозі) може також визначатися хворобливість лімфовузлів.

Наявність додаткових клінічних ознак у хворого на лімфаденопатію є важливим при визначенні наряду діагностичного пошуку. У зв'язку з цим потрібне ретельне клінічне дослідження пацієнта з метою виявлення різноманітних додаткових симптомів (збільшення печінки, селезінки,

суглобовий синдром, шкірні висипання, вузли, подряпини, легенева симптоматика, ЛОР-огляд та ін.). Виявлення збільшеної селезінки у хворого на лімфаденопатію характерно для інфекційного мононуклеозу, гострого і хронічного лімфолейкозу, системних захворювань сполучної тканини.

Отже, при огляді пацієнта оцінюють локалізацію, болючість, консистенцію, рухливість, розміри збільшених лімфовузлів, спаяність між собою і зі шкірою, зміни шкіри над лімфовузлами, наявність нориць.

Можна виділити особливості клініки лімфопроліферативного синдрому запального і пухлинного генезу.

При запальних лімфаденопатіях частіше зустрічається регіонарне збільшення лімфовузлів, нерідко можна знайти вхідні ворота інфекції. Лімфовузли збільшені помірно, завжди болючі при пальпації, шкіра над ними може бути гіперемійованою, рухливі, не спаяні між собою, еластичної консистенції. Іноді виявляється лимфангоїт.

Лімфаденопатія інфекційного походження може бути обумовлена безпосереднім інфекційним ураженням лімфовузлів із впровадженням інфекційного агенту гематогенним або лімфогенним шляхом в тканину лімфовузла (туберкульоз, актиномікоз, гнійний лімфаденіт, вірусні інфекції) або реактивним запаленням у відповідь на інфекційне вогнище в цій ділянці (пахвовий лімфаденіт при панариції, пахвинний лімфаденіт при бешиховому запаленні нижньої кінцівки або генітальній інфекції, підщелепний лімфаденіт при ротоглотковій інфекції і т. д.). Чітке розмежування цих двох форм до певної міри умовне і пов'язане з рівнем діагностичного обстеження (морфологічний, імунологічний з використанням полімеразної ланцюгової реакції). При одній і тій самій інфекції лімфаденопатія може носити як інфекційний, так і реактивний характер (первинний туберкульозний афект, туберкульоз лімфовузла).

Лімфовузли при лімфомах щільніші, зі зниженою (але не відсутньою) рухливістю, часто асоційовані в конгломерати, практично безболісні. Метастатичні лімфовузли зазвичай поодинокі, дуже щільні, з нерівною

поверхнею, малорухомі, асиметричні. Іноді шкіра над ними набуває синюшного відтінку, може бути стоншена.

Необхідно ретельно оглянути шкірні покриви в зоні, звідки йде дренаж лімфи у збільшений лімфовузол, звернути увагу на наявність садн, подряпин, слідів укусів комах. При шийній лімфаденопатії важливо оцінити стан мигдалин, зіву, слизової оболонки рота, зубів, наявність аденоїдів. При запальних захворюваннях в цих анатомічних ділянках часто реактивно збільшується і регіонарний лімфовузол, при цьому збільшення лімфовузлів носить асиметричний, односторонній характер.

Алгоритм діагностичного пошуку при регіонарній або локальній лімфаденопатії.

Для остаточної верифікації природи лімфаденопатії потрібна динаміка локального запального процесу і регіонарної лімфаденопатії на тлі терапії (антибіотики, хірургічне лікування), що проводиться. У випадках збільшення ЛВ, що зберігається, незважаючи на регресію місцевого запального процесу, особливо за наявності ЛВ щільної консистенції, показана біопсія ЛВ для гістологічного дослідження.

Серед рутинних лабораторних методів диференційної діагностики у хворих лімфаденопатією обов'язковим є дослідження показників периферичної крові. Метою цього дослідження є підтвердження або виключення передбачуваного діагнозу на етапі первинного огляду хворого. При оцінці та трактовці виявлених змін в периферичній крові необхідно враховувати їхню специфічність. Так, стійкий абсолютний лімфоцитоз з наявністю клітин Гумпрехта є патогноманічною лабораторною ознакою хронічного лімфолейкозу, а наявність бластних клітин в крові може свідчити або про гострий лімфобластний лейкоз, або про лейкемізацію лімфом. Такі ознаки, як нейтрофільний лейкоцитоз, лейкопенія (нейтропенія), тромбоцитопенія, не є специфічними, оскільки можуть зустрічатись при більш широкому колі захворювань, що супроводжуються лімфаденопатією. Лейкоцитоз, паличкоядерний зсув, підвищення швидкості осідання еритроцитів характерні

для гострого лімфаденіту інфекційного генезу; при лімфоцитозі, наявності атипових мононуклеарів можна думати про інфекційний мононуклеоз.

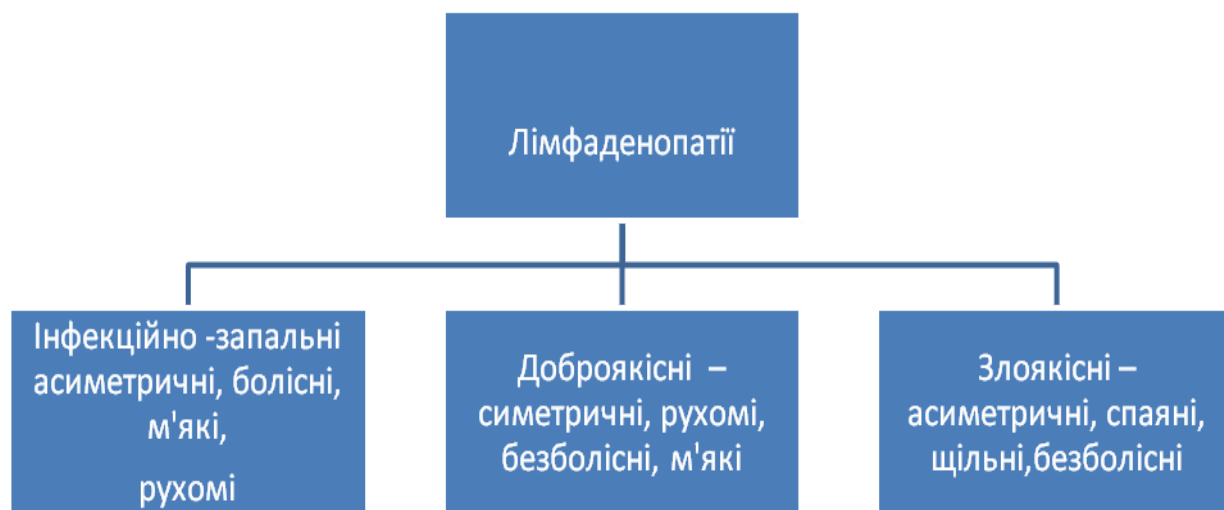
При гнійних шийних лімфоаденітах, особливо при наявності хронічного тонзиліту, важливо зробити мазок із зіву на флору з визначенням чутливості до антибіотиків, так як флора в зіві та в лімфовузлі при гнійному процесі практично завжди ідентична. Генералізована лімфаденопатія, особливо в поєднанні зі спленомегалією, майже завжди вказує на наявність у хворого системного захворювання або системної інфекції і, як правило, вимагає проведення серологічних, вірусологічних та імунологічних досліджень. При підозрі на системну інфекцію (як правило, вірусної етіології) необхідний пошук збудника серологічними або молекулярними методами. Генералізована лімфаденопатія часто зустрічається при інфекціях, викликаних ВІЛ, *Toxoplasma*, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барра. Визначення високих титрів імуноглобуліну М до відповідних збудників є свідченням гострої фази відповідної інфекції. Методом полімеразної ланцюгової реакції визначаються частки ДНК збудника в різних біологічних матеріалах (крові, сечі, слині, зішкрібках). Однак треба пам'ятати, що в зв'язку з високою чутливістю методу позитивні результати полімеразної ланцюгової реакції повинні розглядатися тільки в контексті клініки захворювання.

Ультразвукове дослідження (УЗД) - важливий діагностичний тест при лімфаденопатії. За даними УЗД можна більш точно, ніж при пальпації, визначити розміри лімфовузлів, глибину залягання, їхнє розташування відносно до інших органів, порушення структури. Так, ультразвукова картина гострого лімфаденіту характеризується збільшенням його розмірів, кулястою формою, значно зниженою ехогенністю аж до анехогенного зображення. Для туберкульозного лімфаденіту характерна нечіткість контурів, набряк навколишніх м'яких тканин, інтранодальний кістозний некроз. Ознаками, що дозволяють запідозрити злоякісний процес в лімфовузлах, є нечіткість зображення ділянки воріт, потовщення зображення. На УЗД можна визначити стан не тільки периферичних, а й внутрішніх, заочеревних лімфовузлів.

На рентгенівському знімку грудної клітини в передній та бічній проекціях можна виявити збільшені внутрішньогрудні лімфовузли. При необхідності проводиться комп'ютерна томографія відповідних областей.

Таким чином, одним із головних завдань, які ставить перед собою лікар при виявленні збільшення лімфовузлів у пацієнта, є визначення, чи є цей стан реактивним, вторинним по відношенню до будь-якого інфекційного захворювання або це дебют серйозної патології (лімфома, онкологічне захворювання, туберкульоз периферичних лімфовузлів, СЧВ та ін.).

На схемі нижче представлені орієнтовні ознаки природи лімфаденопатій.



Нижче в таблиці наведені ймовірні зміни показників периферичної крові, які можуть бути виявлені у хворих з наявністю лімфаденопатії, і можливі захворювання.

Зміни в периферичній крові	Можливі захворювання
Абсолютний лімфоцитоз	Хронічний лімфолейкоз
Збільшення числа широкоплазменних лімфоцитів (мононуклеарів)	Інфекційний мононуклеоз
Абсолютна лімфопенія	Лімфогранулематоз
Еозинофілія	Медикаментозні лімфаденопатії, лімфогранулематоз
Збільшення бластних клітин в крові і в кістковому мозку	Гострий лімфобластний лейкоз, лейкемізація лімфом
Нейтрофільний зсув вліво	Реактивні та інфекційні лімфаденіти, лімфогранулематоз, хвороба Стілла

Анемія гемолітична, аутоімунна	Хронічний лімфолейкоз, лімфогранулематоз, нелімфогранулематозні лімфоми
Анемія залізодефіцитна	Метастази раку шлунка
Тромбоцитопенія аутоімунна	Лімфопроліферативні захворювання, системний червоний вовчак
Лейкопенія (нейтропенія)	Системний червоний вовчак, гострий лейкоз (алейкемічна фаза)

У таблиці нижче представлено діагностичне значення додаткових клінічних ознак, що виявляються при первинному огляді хворих лімфаденопатією.

Збільшення печінки і селезінки	Шкірні прояви	Ураження легень та плеври	Суглобовий синдром	Лихоманка, стійка до антибіотиків
інфекційний мононуклеоз хронічний лімфолейкоз гострий лейкоз Ревматоїдний артрит Системний червоний вовчак Хвороба Стілла Хронічний гепатит з системними проявами хвороба Гоше	інфекційний мононуклеоз Системний червоний вовчак Хвороба Стілла Макроглобулі-не мія Вальденстрема гострий лейкоз Медикаментозна хвороба Хвороба котячих подряпин	Саркоїдоз Туберкульоз легень Рак легень Системний червоний вовчак	Ревматоїдний артрит Системний червоний вовчак Хвороба Стілла Саркоїдоз	Інфекційний мононуклеоз та інші вірусні інфекції Лімфогрануле- матоз та інші нелімфограну-л ематозні лімфоми Ревматоїдний артрит Системний червоний вовчак. Хвороба Стілла

ОКРЕМІ ЗАХВОРЮВАННЯ З ЛІМФАДЕНОПАТІЄЮ

НЕ ПУХЛИННОЇ ПРИРОДИ

Інфекційний мононуклеоз

– вірусне захворювання, що викликається вірусом Епштейна-Барр. Хворіють частіше особи молодого віку. Основними клінічними проявами є збільшення розмірів лімфовузлів, лихоманка, стійка до антибіотиків, шкірні папульозні висипання, збільшення селезінки, гострий тонзиліт, клініко-лабораторні ознаки ураження печінки. Лімфаденопатія зазвичай носить регіонарний характер з ураженням шийних лімфовузлів, хворобливих при пальпації. Однак, можливе і генералізоване збільшення лімфовузлів, в тому числі і бронхопультмональних. Антибіотики які призначаються в зв'язку з лихоманкою є неефективні, часто у хворих виникає гіперчутливість до антибіотиків, особливо до амінопеніцилінів. Наявність лихоманки, шкірних висипань, а іноді жовтяниці (вірусний гепатит) нерідко є приводом для госпіталізації хворих в інфекційні відділення. Селезінка збільшується часто, чутлива при пальпації. Особливістю спленомегалії при інфекційному мононуклеозі є схильність до розриву селезінки, спонтанного або при незначних травмах, в тому числі і при наполегливій грубій пальпації.

У крові часто виявляються помірний лейкоцитоз зі збільшенням кількості лімфоцитів з широкою базофільною цитоплазмою (мононуклеари), плазматичні клітини. Рівень гемоглобіну і кількість тромбоцитів не змінюються, за винятком рідкісних випадків аутоімунних цитопеній. Підозра на інфекційний мононуклеоз зазвичай вимагає тактики спостереження за хворим, симптоматичного лікування. У гострій фазі при відсутності спеціальних показань слід утримуватися від дослідження кісткового мозку і біопсії ЛВ. Діагноз виставляється на підставі типових змін гемограми: збільшується кількість лейкоцитів (в межах $12-15 \times 10^9$ Г / л), визначається нейтропенія і збільшення числа мононуклеарів. Специфічною є також реакція зв'язування комплементу з антигеном вірусу Епштейн - Барра. Діагноз може бути верифікований за допомогою вірусологічного дослідження методом ланцюгової

полімеразної реакції. Одужання іноді затягується, але прогноз в основному сприятливий.

Хвороба Стілла

- у дорослих є продовженням системної форми ювенільного ідіоматичного, артрити, для якого характерно:

- суглобовий синдром
- лихоманка стійка до антибіотиків
- лімфаденопатія
- спленомегалія
- серозити
- шкірні папульозні та геморагічні висипання
- ураження різних органів та систем

У периферичній крові характерні нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання еритроцитів. Захворювання найчастіше доводиться диференціювати з системним червоним вовчаком, ревматоїдним артритом, вірусним гепатитом з системними проявами, септичним процесом. Специфічних методів діагностики не існує. Гістологічне дослідження лімфовузлів дає мало інформації. Клінічний ефект у вигляді купірування лихоманки і інших симптомів може спостерігатися при призначенні глюкокортикостероїдів.

Хронічний вірусний гепатит

Частіше вірусний гепатит С може проявлятися різними позапечінковими симптомами (лихоманка, лімфаденопатія, геморагічний васкуліт, ураження легень, полісерозити, синдром Шегрена). У ряді випадків позапечінкова симптоматика виступає на перший план в клінічній картині і є дебютом печінкового захворювання. При підозрі на хронічний вірусний гепатит обов'язково лабораторне дослідження на наявність всіх маркерів гепатиту. Для остаточної верифікації доцільно гістологічне дослідження біоптатів печінки.

Хвороби Гоше та Німана – Піка

- відносяться до хвороб накопичення, в основі яких лежить спадковий дефект метаболізму фосфоліпідів і цереброзидів. Фагоцитуючі мононуклеари селезінки і лімфовузлів інтенсивно проліферують і фагоцитують неметаболізовані ліпіди. Інтенсивна проліферація макрофагальних клітин веде до збільшення лімфовузлів і головним чином селезінки. Виражена спленомегалія з цитопенічним синдромом є клінічним маркером захворювання. Тому виявлення у хворих лімфаленопатією значного збільшення селезінки при відсутності інших причин вимагає виключення хвороб накопичення, зокрема хвороби Гоше. Діагностичною ознакою є наявність клітин Гоше в пунктатах ЛВ, кісткового мозку, селезінки. Клітини мають щільне ексцентрично розташоване ядро і світло-сіру цитоплазму з концентричною смугастістю. Можлива верифікація дефіциту ферменту глюкоцереброзази, що забезпечує утилізацію ліпідів в лейкоцитах периферичної крові.

Макроглобулінемія Вальденстрема

- відноситься до хронічного лейкозу, основним субстратом якого є зрілі та дозріваючі лімфоїдні клітини. Особливістю захворювання є продукція пухлинними лімфоїдними клітинами моноклонового протеїну - макроглобуліну, що відноситься до класу імуноглобулінів М, внаслідок чого може розвиватися поразка судин (васкуліт). Основними клінічними проявами захворювання разом з лімфаденопатією є збільшення селезінки, геморагічні шкірні висипання, наявність сечового синдрому. У крові виявляється абсолютний лімфоцитоз, анемія (часто внаслідок аутоімунного гемолізу), значне збільшення швидкості осідання еритроцитів. У кістковому мозку –лімфоїдна інфільтрація. Діагноз підтверджується наявністю у хворого зі збільшеними лімфовузлами та селезінкою макроглобуліну імуноглобуліну М.

Лікарські лімфаденопатії можуть виникати в результаті реакції лімфогістиоцитарної системи на деякі лікарські препарати (фенітоїн, препарати золота).

Саркоїдоз

- гранулематозне запалення, що клінічно проявляється збільшенням лімфовузлів (частіше бронхопультмональних, рідше периферичних), поразкою легенів та інших органів. Особливістю хворих на саркоїдоз є пригнічення клітинного імунітету, що маніфестує негативною реакцією на внутрішньошкірне введення туберкуліну (негативні туберкулинові проби). Морфологічним субстратом саркоїдозу є саркоїдна гранулема, що складається з лімфоїдних, епітеліоїдних клітин, велетенських клітин Пирогова-Лангханса за відсутності (на відміну від туберкульозної гранулеми) казеозного некрозу.

З системних захворювань сполучної тканини генералізована лімфаденопатія характерна, в першу чергу, для системного червоного вовчаку, у меншій мірі – для ревматоїдного артриту та інших станів. Для дебюту системного червоного вовчаку характерні такі симптоми, як поліартрит, астенія, "немотивована" лихоманка, поліморфні висипання. У загальному аналізі крові відзначається лімфопенія, тромбоцитопенія, прискорена швидкість осідання еритроцитів. Діагностичною ознакою є виявлення високих титрів антитіл до нативної ДНК, антинуклеарного фактору, антитіл до Sm- ядерного антигену.

Імунодефіцитні стани

Лімфаденопатія в окремих випадках є раннім проявом імунодефіцитного стану. Як було сказано вище, ізольована генералізована лімфаденопатія характерна для ранніх етапів течії ВІЛ інфекції. Локальна лімфаденопатія характерна також для таких первинних імунодефіцитних станів, як загальна варіабельна імунна недостатність, синдром Вискотта-Олдрича та ін. Особливої уваги у даному контексті заслуговує аутоімунний лімфопроліферативний синдром (АЛПС), в основі якого лежить природжений дефект апоптозу лімфоцитів. Наслідком цього дефекту є прогресуюча лімфопроліферація, що в першу чергу проявляється як шийна лімфаденопатія, що часто супроводжується спленомегалією, аутоімунною і пухлинною патологією. Проте, як показує

практика, в переважній більшості випадків причиною лімфаденопатії є інфекція.

Регіонарні запальні лімфаденопатії з первинним афектом. Інфекційні захворювання.

При ряді інфекційних захворювань розвивається регіонарний помірно виражений лімфаденіт, і завжди можна виявити первинний афект у вигляді ділянки гіперемії з інфільтрацією навкруги. У подальшому на місці гіперемії утворюється кірочка, потім ерозія або виразка. Регіонарні лімфовузли невеликих розмірів-менше 2 см в діаметрі, болючі, без нагноювання. Такі симптоми характерні для групи захворювань з природною осередкованістю-марсельної лихоманки, кліщового висипного тифу Північної Азії, лихоманки цуцугамуши, везикулярного рикетсіозу, кліщового енцефаліту. Захворювання ці виникають в ендемічних зонах. Остаточний діагноз ставиться на підставі серологічних досліджень. Із хронічних інфекційних захворювань регіонарне збільшення лімфовузлів з визначенням первинного афекту (шанкра) характерно для первинного сифілісу.

Бруцельоз. Збільшення лімфовузлів при бруцельозі візначається нечасто. Вони збільшуються у багатьох групах, але незначно. Деякі з них можуть бути болючими, інші ні. Підозра на бруцельоз повинна виникнути, якщо в анамнезі є вказівки на перебування хворого в ендемічних вогнищах, контакт з сільськогосподарськими тваринами. Характерні для бруцельозу різноманітні форми ураження опорно-рухового апарату-артрити, синовіти, бурсити, міозити. Часто виявляються ознаки ураження нервової системи у вигляді невритів, радикулітів. Діагноз підтверджується за допомогою внутрішньо шкірної проби Бюрне, реакції Райта-Хедльсона, реакції зв'язування комплементу із специфічним діагностикомом.

Токсоплазмоз. Хронічні форми цього захворювання в переважній більшості випадків протікають зі збільшенням лімфовузлів. Узли збільшуються в багатьох групах, але дуже підозрілим на токсоплазмоз є

збільшення мезентеріальних лімфовузлів і розвиток мезоаденіта. У деяких хворих уражається також міокард. Діагностика ґрунтується на клінічних даних. Позитивні реакції з токсоплазміном, виявлення токсоплазматичних антитіл підтверджують діагноз косвенно, більше вказуючи на інфікованість.

Туберкульоз. Уражаються зазвичай шийні лімфовузли. Спочатку вони невеликих розмірів (1-2 см), досить щільні і завжди болючі. По мірі прогресування захворювання вузли збільшуються, стають спаяними зі шкірою і розм'якшуються. Шкіра над ними стає синюшного кольору. Як правило, вузол розплавляється, виникає холодний абсцес, який, прорвавшись назовні, залишає після себе норичю. У гної виявляються бацили Коха. Реакція Манту може бути позитивною .

СНІД

Генералізоване збільшення лімфатичних вузлів є однією з ранніх і постійних ознак СНІДу. Збільшення спостерігається в усіх або в більшості груп, розміри вузлів до 2-3 см в діаметрі, вони щільні, болючі при пальпації, не спаяні зі шкірою. СНІД необхідно запідозрити, якщо лімфаденопатія поєднується з 2-3 серйозними (за термінологією ВООЗ) симптомами: зниженням маси тіла на 10% і вище, хронічною діареєю тривалістю більше 1 місяця, переміжною або постійною лихоманкою більше 1 місяця. Виявлення у хворого саркоми Капоші або криптококового менінгіту робить діагноз СНІДу майже безсумнівним. Для верифікації діагнозу використовуються реакції виявлення противірусних антитіл.

Гострі вірусні інфекції

Краснуха - гостре вірусне захворювання, назване так за основним симптомом - появі з першого дня хвороби по всьому тілу червонуватої блідої висипки. Лімфатичні вузли збільшуються позаду вушних раковин, соскоподібного відростка, в потиличній і шийній областях; вони завбільшки з горошину, щільні і болючі.

Аденовірусні захворювання. З усіх форм гострої респіраторної інфекції аденовірусні захворювання часто проявляються генералізованою лімфаденопатією. Збільшуються переважно підщелепні, задньошийні і потиличні вузли, вони завбільшки з вишню, рухливі і болючі. Спостерігаються також помірна лихоманка, риніт, кон'юнктивіт, рідше фарингіт.

Бубони - це лімфоузи значних розмірів (до 3-5 см в діаметрі), з частим нагноєнням і розпадом. Регіонарне їх виявлення дозволяє запідозрити ряд серйозних, небезпечних в епідеміологічному відношенні захворювань: бубонну форму чуми, туляремію, содоку (хвороба укусу щурів), хвороба котячих подряпин, хвороба Нікола-Фавра (венеричний лімфогранулематоз). Зазначимо опорні симптоми цих захворювань.

Думати про чуму слід, якщо хворий приїхав з природнього вогнища цієї хвороби - Забайкалля, Закавказзя, районів Каспійського і Аральського морів. Зазвичай буває виражена лихоманка, інтоксикація, бубони виявляються в паховій та стегновій областях. Контури бубонів нечіткі, вони спаяні між собою і зі шкірою. Протягом тижня настає нагноєння і утворення нориці. Діагноз чуми підтверджується виділенням збудника з пунктата бубону.

Припущення про туляремію має виникнути при вказівках на контакт з гризунами, при укусах комах. Уражаються пахові і шийні лімфовузли. Вони не спаяні з шкірою і між собою. Розвиток бубону повільний, розпад відбувається до кінця третього тижня. Діагноз ставиться на підставі проби з тулярином і серологічних досліджень.

Для содоку характерно вказівку на укусу щура, розвиток на місці укусу первинного афекту, повторні періоди лихоманки, уртикарії. Бубон найчастіше розвивається в паховій області. Діагноз встановлюється мікроскопічно - в крові і матеріалі з первинного афекту виявляються спірохети або стрептобацили.

Для діагностики хвороби котячих подряпин важливі вказівки на контакт з твариною, наявність первинного афекту у вигляді невеликої пустули або виразки, тривалий період формування бубону - 15-30 днів; бубон частіше в

пахвовій області, течія його доброякісна. При размягченні бубону в гної виявляються хламідії.

Для хвороби Никола-Фавра характерні вказівки на випадкові і безладні статеві зв'язки, наявність бубону в паховій області при відсутності первинного афекту.

У дебюті гострого лімфобластного лейкозу на перший план виходять такі симптоми, як лихоманка, геморагічний синдром, блідість, болі в кістках, характерні зміни в аналізах крові у вигляді анемії, тромбоцитопенії, високого лейкоцитозу або, навпаки, лейкопенії, наявність бластів. Діагноз встановлюється за даними кістково-мозкового пунктату (гіперклеточність кісткового мозку з бластною інфільтрацією (більше 30%).

ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Лімфопроліферативні захворювання (ЛПЗ) є найбільш великою областю гематології. Серед загальної захворюваності на онкологічну патологію вони становлять 5%. Лімфоїдні пухлини в загальній структурі злоякісних новоутворень займають 5-е місце після раку молочної залози, передміхурової залози, легенів і товстої кишки. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні в 2011 р захворюваність на неходжкінські лімфоми (НХЛ) становила 5,1 на 100 тис. Жителів. У 2013 році на обліку в Україні перебувало 29 тис. хворих на лімфоми, кількість таких пацієнтів з кожним роком збільшується.

За місцем свого первинного виникнення вони можуть бути поділені на дві великі групи. Якщо вони виникають в кістковому мозку, то мова звичайно йде про лейкози. У тому випадку, якщо пухлини первинно з'являються поза кістковим мозком, в лімфоїдної тканини, то вони позначаються терміном «лімфома», причому такі пухлини можуть локалізуватися в печінці, шлунку, товстій кишці, головному мозку та ін. органах. Коли лімфома супроводжується колонізацією кісткового мозку пухлинними клітинами, таке явище позначається терміном «лімфома з лейкемізацією».

Класифікувати ЛПЗ досить складно, оскільки необхідно враховувати морфологічні, Імунофенотипічні і молекулярно-генетичні ознаки, характерні для кожного окремого захворювання. Тому для спрощення розуміння їх відносять до трьох основних груп: В-клітинні лімфопроліферативні захворювання, Т-клітинні лімфопроліферативні захворювання, лімфогранулематоз або хвороба Ходжкіна. Перші дві групи, виключаючи В- і Т-клітинні лейкози, входять в загальну групу під назвою «неходжкінських лімфом» (НХЛ).

Неходжкінські лімфоми

МКХ-10: C82, C83, C84

НХЛ - це солідні пухлини, що виникають з різного типу клітин лімфоїдної тканини імунної системи, частіше в лімфоузлах. В основі процесу розвитку пухлини лежить злаякісна клональна трансформація В-, Т- або НК-клітин (натуральних кілерів) на різних стадіях їх диференціювання. Особливостями НХЛ, що включають лімфоїдні пухлини різного ступеня злаякісності, є надзвичайна різноманітність їх локалізації, поширеності, характеру клінічного перебігу, чутливості до терапії та прогнозу.

При цьому виживання в разі сприятливого прогнозу може бути досить тривалим - до 10-20 років, в разі несприятливо прогнозу воно може НЕ досягати і року. Це може залежати від стадії диференціювання клітин, з яких пухлина складається, а також характеру зростання залучених лімфовузлів (фолікулярний або дифузний).

Етіологія лімфом

Факторами, що провокують зростання цих захворювань, розглядають традиційно іонізуючу радіацію, хімічні канцерогени, несприятливі умови навколишнього середовища, деякі хімічні речовини (діоксин), променеву і хіміотерапію. Такими можуть бути спадкові захворювання, що супроводжуються імуносупресією (синдроми Клайнфелтера, Чедіака-Хігасі, Віскотта-Олдріча і ін.), А також аутоімунні захворювання (синдром Шегрера, системний червоний вовчак).

У ряді випадків простежується кореляція між впливом вірусу і пухлинним ростом.

Важливим етіологічним фактором є інфікування вірусом Епштейн-Бара. Зокрема, цей зв'язок підтверджується в 95% випадків у дітей, хворих ендемічною африканською лімфомою Беркітта, одночасно інфікованих вірусом Епштейн-Барра.

Під дією позначених етіологічних факторів клітини імунної системи можуть піддаватися злоякісній трансформації, причому на будь-якому етапі диференціювання. Ці клітини розмножуються і створюють клон клітин, як би застиглих на певній стадії дозрівання.

Патогенез

У клітинах організму постійно виникають різноманітні хромосомні аберації, механізм генерації яких може бути різним. Більшість таких модифікацій носить нейтральний характер, деякі з них призводять до загибелі клітини, і зовсім незначна кількість - до пухлинного росту.

Знання про будову і функції імунної системи допомагають у встановленні підваріантів лімфом. Даний підхід заснований на тому, що лімфоми, які виникають з клітин різних відділів периферичних лімфоїдних органів, що знаходяться на різних стадіях диференціювання, мають унікальний імунофенотип.

У лімфоїдних пухлинах також, як і при пухлинах мієлоїдного походження, були виявлені рекурентні геномні аберації. Але набагато частіше в них реалізується особливий механізм лейкозогенезу, який дозволяє «експлуатувати» велику кількість регуляторних елементів (промоторів і енхансером), активованих на багатьох стадіях клітинного розвитку і містяться в локусах В-клітинного (BCR / імуноглобулін) і Т-клітинного (TCR) рецепторів.

Сьогодні добре відомо, що деякі типи лімфоїдних неоплазій, представлені в класифікації ВООЗ, пов'язані зі специфічними рекурентними хромосомними абераціями. Такі аберації мають явне діагностичне значення, тому деякі захворювання, наприклад, лімфома з клітин мантиї (ЛФМ) або лімфома Беркітта

(ЛБ), можуть бути виділені в окремі категорії як хвороби, асоційовані з конкретними молекулярними порушеннями. Циклін D1 (CCND1, G1 / S-specific cyclin D1) - вперше був ідентифікований в локусі транслокації t (11; 14), як ген Bcl-1 (B-cell leukemia / lymphoma) трансформації.

Генетичних ушкоджень, що виявляються в лімфоїдних пухлинних клітинах, властивий унікальний механізм перетворення протоонкогенів в онкогени.

Виникненню хромосомних транслокацій на етапі диференціювання лімфоцитів сприяють наступні процеси:

- 1) V (D) J-рекомбінації;
- 2) рекомбінації перемикання класу (CSR);
- 3) соматичні гіпермутації (SHM), індуковані на деяких стадіях розвитку лімфоїдних клітин.

Рекомбінації і гіпермутація супроводжуються виникненням двониткових розривів (DSBs, double-strand breaks) в ДНК, які потім «ремонтуються» клітинними системами репарації NHEJ (non-homologous end joining), що з'єднують зламані ДНК-кінці. Будь-яка неточність в роботі цих систем може призвести до хромосомних транслокацій.

Протоонкогени, що потрапляють в ці локуси в результаті хромосомних транслокацій, уникають строгого клітинного контролю (перетворюються на онкогени) і генерують розвиток пухлинного процесу. На відміну від виникнення химерних генів, висока точність рекомбінації тут не потрібна, так як деякі енхансери генів BCR / імуноглобулін і TCR можуть активувати генну експресію на дуже великій відстані.

Основні етапи диференціювання лімфоцитів

У нормі для формування відповіді на величезну різноманітність антигенів в клітинах імунної системи відбувається цілий ряд індивідуальних геномних перебудов і мутаційних змін в генах, що кодують антиген-зв'язуючі білки. Таким модифікаціям в В-лімфоцитах піддаються гени, що кодують молекули

BCR / імуноглобулін (В-клітинний рецептор). Деякі типи BCR називають «поверхневими імуноглобулінами» (sIg), які у людини згруповані у великі локуси (розміром до 2 млн пар нуклеотидів; п. н.) на 3 хромосомах: імуноглобулін H (14q32), імуноглобулін k (2p12) і імуноглобулін λ (22q11). Гени, що кодують Т-клітинні рецептори (TCR) і рекомбінації в процесі розвитку Т-лімфоцитів, згруповані в 3 локусах на 2 хромосомах: TCR α / δ (14q11.2), TCR β (7q35) і TCR γ (7p15). У кожному BCR / імуноглобулін- і TCR-локусі присутні області, що містять кілька копій (від 5 до 500) генних сегментів (екзонів) різного типу, з яких в результаті геномних перебудов збирається величезна кількість індивідуальних комбінацій активних BCR / імуноглобулін- і TCR-генів.

В процесі соматичної V (D) J-рекомбінації в кожній В-клітині відбувається з'єднання різних VH, DH і JH -генних сегментів в довільному поєднанні, що є першим етапом формування різноманітності імуноглобулін і BCR. Аналогічно імуноглобулін H (локуси важких ланцюгів імуноглобулінів), влаштовані локуси, що кодують легкі ланцюги (імуноглобулін k і імуноглобулін λ) імуноглобулінів, тільки в них відсутні D-сегменти.

Для правильного складання функціональних генів з різних сегментів за допомогою рекомбінації необхідно, щоб цей процес відбувався дуже точно. Для цього всі варіабельні сегменти забезпечені спеціальними позначками - RSS (recombination signal sequences), які представляють собою дві дуже консервативні послідовності ДНК (гаптомер і наномер). Рекомбінація здійснюється за допомогою так званої «V (D) J-рекомбінази», яка насправді є складним комплексом різних білків. У цей комплекс входять нуклеази RAG1 і RAG2 (recombination activating gene), які вносять в ДНК двониткові розриви (DSBs, doublestrand breaks) в області сигнальної послідовності (гептамера). Після цього DSBs відновлюються клітинною системою репарації, яка з'єднує негомологічні ділянки розриву ДНК (NHEJ, nonhomologous DNA end-joining) шляхом з'єднання DSBs з різних локусів. У момент з'єднання DSBs термінальна дезоксинуклеотидна трансфераза (TdT) додає до місця стикування DSBs кілька

(N) випадкових нуклеотидів, що є ще одним механізмом різноманітності репертуару молекул BCR / імуноглобулін і TCR.

Поєднання різних сегментів в BCR / імуноглобулін-локусах відбувається поступово в процесі розвитку В-лімфоцитів. Спочатку здійснюється DJ-рекомбінація, що приводить до з'єднання D- і J-сегментів, а потім V (D) J-рекомбінація завершує збірку варіабельних VDJ-ділянок. Зібрані таким чином рецептори експресуються на мембранах і якщо вони функціональні, то внутрішньоклітинні ефектори BCR- і TCR-сигналізації пригнічують рекомбінаційну активність в клітині, запобігаючи рекомбінації на гомологічних парах хромосом (алельні виключення).

У ранніх лімфоїдних клітинах-попередниках (про-В- і про-Т клітинах) процеси V (D) J-рекомбінації ще не відбуваються, що є одним із маркерів цих клітин. На більш пізніх етапах розвитку в клітинах з'являється рекомбінаційна активність, і вони переходять в категорію пре-В- і пре-Т-клітин.

Надалі незрілі В- і Т-клітини мігрують з кісткового мозку в лімфатичні органи і тимус відповідно, де триває їх диференціювання, що зображено на малюнку нижче (Мал. 8).



Мал. 8. Будова лімфовузла

В базальних зародкових центрах фолікулів, «темній зоні» гермінативних центрів (GC, germinal centre) антиген-активовані клітини (центробласти) стимулюються стромою до активної проліферації. Причому кожне клітинне ділення супроводжується введенням великої кількості мутацій (SHM, соматична гіпермутація) в ділянку контакту BCR / імуноглобулін з антигеном - гіперваріабельну область (CDR, complementarity determining region).

Центробласти мігрують з «темної зони» в «світлу зону» GC (тепер вони називаються центроцитами), де піддаються селекції за силою зв'язування BCR з антигеном імунізації. Центроцити з низькою авідністю знищуються цитотоксичними Т-кілерами шляхом індукції в них процесів апоптозу, оскільки ген антиапоптоза BCL2 в них не функціонує. В-клітини з високою авідністю переживають атаки Т-кілерів, так як міцний зв'язок BCR з антигеном призводить до стійкої BCR-сигналізації, активує фактор транскрипції κB (NF- κB , nuclear factor κB), який, в свою чергу, підвищує виживаність клітин, стимулюючи синтез антиапоптотичних білків, що представлено на малюнку нижче (Мал. 9).



Мал. 9. Лімфопоез в лімфовулі. АПК (АПС)- антиген презентуюча клітина (макрофаги, дендритні клітини)

Ті клітини, які вижили, зменшуються в розмірах, ядра їх зморщуються, стають ніби розщепленими (центроцити). В результаті соматичних гіпермутацій, тобто заміни нуклеотидів всередині генного комплексу VDJ, що кодує варіабельні області важких ланцюгів імуноглобулінів, змінюється афінність до антигену, який викликав активацію В-клітин і формування зародкових центрів.

На них знову з'являються мембранні імуноглобуліни і вони проходять етап ізотіпічного перемикавання класів важких ланцюгів імуноглобуліну. В результаті з центроцитів в апікальній світлій зоні центрів фолікулів формуються плазматичні клітини. Клітини, що пройшли етапи соматичних гіпермутацій і перемикавання класів імуноглобулінів, можуть диференціюватися не лише в плазматичні, але і В-клітини пам'яті.

У процесі імунного (антигензалежного) диференціювання лімфоцитів утворюється ще один клітинний елемент з великим пухирчастим ядром, центрально розташованим ядерцем і піронінофільною або базофільною цитоплазмою - імунобласт, який може диференціюватися в напрямку плазмоцитарного ряду через проміжний етап лімфоплазмоцитарної клітини.

Незрілі В-лімфоцити експресують молекули BCR / імуноглобулін, які містять найближчий до варіабельної області СН генний сегмент, а саме С_μ (BCR / імуноглобулін М). При подальшому диференціюванні відбувається диверсифікація важкого ланцюга BCR / імуноглобулін за рахунок заміни С_μ-сегмента в первинних BCR / імуноглобулін М-генах на інші сегменти СН-локуса. Такий процес зсуву ізотипу здійснюється за рахунок рекомбінації перемикавання класу (CSR, class-switch recombination).

Виникнення двуниткових розривів ДНК (DSBs) біля різних СН-сегментів індукує рекомбінацію, при якій видаляється ділянка ДНК між цими сегментами і варіабельною частиною BCR / імуноглобулін-гена, що призводить до утворення BCR / імуноглобулін-генів з різними СН-екзонами (С_δ, С_γ, С_ε і С_α). Програми диференціювання центроцитів в В-клітини пам'яті або плазмобласти / плазмоцити містять важливий етап «перемикавання» характеру процесингу

(дозрівання) мРНК BCR / імуноглобулін. Сплайсинг мРНК в В-клітинах пам'яті проходить зі збереженням ТМ-екзона, що призводить до синтезу пов'язаного з мембраною білка (BCR).

У певному сенсі основні етапи антигензалежного диференціювання В-клітин схематично можна представити у вигляді двох «самостійних» ліній. Внутрішньофолікулярне диференціювання: лімфоцит - «фолікулярний В-бласт» - центробласт - центроцит (велика клітинка) - центроцит (мала клітка) - В-клітина пам'яті або плазматична клітина; диференціювання за межами лимфоїдного фолікула: лімфоцит - «імунобласт» - лімфоплазмоцитарна клітина - плазматична клітина.

Таким чином, в ході дозрівання В-лімфоцити проходять складний шлях диференціювання, що забезпечує виконання властивих їм функцій в імунній системі організму. При виникненні злоякісних новоутворень лімфоїдної природи відбувається порушення цих процесів.

Механізми злоякісної трансформації лімфоцитів

Геномні аберації, що призводять до порушення нормальної експресії ключових регуляторів диференціювання, блокують нормальний хід розвитку лімфоцитів, які не скасовуючи попередніх етапів («консервація» клітин на певній стадії розвитку шляхом підтримки специфічного патерну експресії). Самі по собі ці зміни, як правило, не можуть викликати розвиток злоякісної пухлини, однак «арешт» диференціювання приводить до активної клональної проліферації (експансії) клітин, які мають аберацію, що ініціює онкогенез. Збільшення клітинної маси, в свою чергу, підвищує ймовірність виникнення додаткових мутацій, що призводять до малігнізації первинних лейкозних клітин.

Такі додаткові аберації можуть мати різну природу і впливати на різні клітинні процеси, тому вони породжують диференціацію пухлинної еволюції, що проявляється в існуванні кількох молекулярних підтипів пухлин с ідентичною ініціюючою аберацією.

Блок диференціювання клітин може бути обумовлений порушенням функцій активаторів або репресорів транскрипції. Але є такі регулятори, які можуть одночасно діяти і як активатори, і як репресори транскрипції. До таких регуляторів відноситься PAX5, споріднений HOX-фактором транскрипції білок, який контролює комітування загальних лімфоїдних попередників в В-клітинному напрямку диференціювання, і експресія якого необхідна на багатьох стадіях розвитку В-лімфоцитів. Така особливість PAX5 пов'язана з наявністю у нього доменів, які можуть зв'язуватися з коактиваторами або корепресорами транскрипції, PAX5 активує транскрипцію генів, які необхідні для В-клітинного розвитку (наприклад, CD19, основний корецептор BCR-сигналізації), і пригнічує активність генів, що визначають не - В-клітинне диференціювання (наприклад, FLT3 і Notch). Тому інактивуючі мутації / делеції гена PAX5 у про-В клітинах призводять до «арешту» диференціювання і можуть ініціювати розвиток про-В-клітинної гострої лімфобластної лейкемії. На пізніх етапах дозрівання В-клітин PAX5 пригнічує експресію генів (зокрема XBP1), індукуючих диференціювання плазмобластів в плазмоцити. Це призводить до того, що активація гена PAX5 в результаті його транслокації в імуноглобулін Н-локус викликає розвиток лімфоплазмоцитарної лімфоми.

Уявлення про те, що вірусні онкогени виникли від нормальних клітинних генів, що беруть участь в регуляції клітинної проліферації, сприяло ідентифікації багатьох із цих, так званих, протоонкогенів. Один з них, c-myc, як виявилось, має вирішальне значення для переходу лімфоцитів, а можливо, і багатьох інших клітин зі стану спокою нульової фази G в наступні фази клітинного циклу. Посилення експресії c-myc - це одна з ранніх подій, пов'язаних з активацією лімфоцитів. Встановлено, що між проліферативною здатністю клітинної популяції і рівнем мРНК c-myc існує пряма залежність. Крім того, вважають, що припинення експресії c-myc пов'язане з виходом з циклу і поверненням в нульову фазу G. Таким чином, неконтрольована експресія c-myc буде перешкоджати виходу клітин з циклу і змусить їх постійно розмножуватися. Саме така ситуація спостерігається при неопластичних В-

лімфопроліферативних захворюваннях, коли злоякісні клітини в результаті реципрокної транслокації ділянок хромосом, що містять локус c-тус, експресують високий рівень білка c-тус.

Так, наприклад, при лімфомі Беркітта (В-клітинної неоплазії), яка з високою частотою зустрічається у дітей в Африці і пов'язана з інфекцією вірусом Епштейна-Барр, в більшості досліджених випадків ген c-тус, розташований на хромосомі 8 в смузі q24, внаслідок реципрокної транслокації стає поруч з геном важкої μ -ланцюга імуноглобуліну, розташованим на хромосомі 14 в смузі q32. Ці два гени з'єднуються таким чином, що їх транскрипція йде в протилежному напрямку, і ген c-тус транскрибується з нормальних власних промоторів, а не з промоторів гена μ -ланцюга. Передбачається, що після транслокації нормальні механізми придушення активності гена c-тус вимикаються, і в результаті клітина продовжує ділитися. Дещо рідше відбувається транслокація гена c-тус в ділянки, сусідні з локусами легких ланцюгів капа - (хромосома 2) і лямбда - (хромосома 22). Таким чином, порушення регуляції активності протоонкогена c-тус супроводжується транслокацією гена c-тус в генні локуси важких або легких ланцюгів імуноглобулін.

Однак, тільки лише однієї транслокації хромосомного матеріалу, викликаній порушенням регуляції експресії c-тус, недостатньо для злоякісної трансформації. Вона лише відкриває шлях неопластичному процесу. І необхідно, як мінімум, наявність ще одного несприятливого фактора, який призводить до остаточного становлення автономної проліферації клітин (пухлини).

Активація генів c-тус і Bcl-2 є найчастішою комбінацією ушкоджень геному при дифузних крупноклітинних лімфомах, яка призводить до збільшення онкогенного потенціалу пухлинних клітин, їх клональної експансії і погано піддається терапії захворювання.

У свій час вважали, що зупинка дозрівання клітини відбувається в момент злоякісної трансформації, але зараз відомо, що пухлинні клітини можна

змусити диференціюватися і далі за допомогою ряду агентів, наприклад, форболмірістатацетата. Вважають, що клітини навіть після злоякісної трансформації можуть проходити кілька етапів диференціювання

У 80% випадків Т-гострої лімфобластної лейкемії спостерігається аномальна активація Notch1-сигнальної системи. Notch1 бере участь в регулюванні Т-клітин на різних етапах їх розвитку. У нормі сила і тривалість Notch-сигналізації повністю залежить від клітин мікрооточення, що несуть Notch-ліганди, тому рівень активності Notch1 може сильно варіювати в різних компартментах тимусу. Це важливий момент, тому що розвиток Т-клітин багато в чому визначається узгодженою взаємодією TCR-сигналізації з Notch1-сигналами різної інтенсивності, яка, як вважається, контролює виживання і лінійне коммітування тимоцитів. Тому аномально високий рівень Notch1-сигналізації може, ймовірно, приводити до самих різних результатів на певних етапах розвитку Т-клітин. «Онкогенним» варіантом, напевне, буде «арешт» диференціювання Т-клітин, що призводить до їх виборчого виживання і / або клональної експансії. У разі придбання додаткових пухлинородних аберацій з цих клітин можуть розвинути пухлини, в яких будуть виявлені різні ушкодження Notch1-сигналізації.

Здатність мутацій, активуючих Notch1- сигналізацію, сприяти трансформації Т-клітин на декількох етапах їх розвитку не дозволяє Notch1 бути діагностичним маркером, що виявляє пухлини різної етіології. Проте компоненти Notch1- сигнального шляху можуть бути прекрасною мішенню для розробки нових перспективних таргетних препаратів для лікування Т-клітинних гемобластозів. Двониткові розриви ДНК (DSBs) є тригерами хромосомних рекомбінацій при складанні функціональних генів BCR/імуноглобулін і TCR (як відзначалося вище).

Таким чином, лімфоїдні клітини можуть стати злоякісними майже на будь-якому етапі диференціювання. При цьому вони розмножуються і утворюють клон клітин, як би "заморожених" на певній стадії дозрівання. Злоякісні клітини несуть маркери нормальних лімфоцитів, типові для тієї стадії,

на якій припинилося подальше дозрівання. Так, клітини хронічного лімфолейкозу нагадують зрілі В- лімфоцити і експресують поверхневі антигени головного локуса гістосумісності (МНС) класу II і імуноглобуліну, які у цього хворого мають один певний ідіотип.

За допомогою моноклональних антитіл до термінальної дезоксинуклеотидилтрансферази (TdT), антигенам МНС класу II, імуноглобулін і специфічним антигенам кортикальних тимоцитів, зрілих Т - клітин, а також клітин гострого лімфобластного лейкозу, що не відносяться ні до Т -, ні до В, - лімфоцити, з'явилася можливість класифікувати лімфоїдні злоякісні новоутворення виходячи з фенотипічної відповідності пухлинних та нормальних клітин (імунофенотипування

Класифікація НХЛ

При виділенні варіантів (типів) лімфом враховуються не лише їх гісто- і цитоморфологічні особливості, але і своєрідність клінічних проявів, імунофенотип пухлинних клітин, генетичні аномалії. Значущість кожного з цих критеріїв в діагностиці конкретного типу лімфоми різна. Основною перевагою сучасної класифікації лімфом є принцип морфо-імунологічних зіставлень. Грунтуючись на цьому принципі, усі лімфоми підрозділяють на пухлини з клітин-попередників і пухлини з периферичних (зрілих) імунокомпетентних клітин.

У новій класифікації ВООЗ пухлин гемопоетичної і лімфоїдної тканин (2008 р.) в розділі, присвяченому лімфомам, використані основні принципи і, з невеликими змінами, рубрифікація пухлин, які були прийняті в переглянутій REAL 1994 р.

В-клітинні пухлини з клітин-попередників В-лімфоцитів : В-лімфобластна лімфома г/лейкоз з клітин-попередників (В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз з клітин-попередників).

В-клітинні пухлини з периферичних (зрілих) В-лімфоцитів: хронічний лімфо лейкоз г/лімфома з малих лімфоцитів (лімфоцитарна лімфома), В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, лімфома маргінальної зони селезінки

(+/-ворсинчаті лімфоцити), волосатоклітинний лейкоз, лімфоплазмоцитарна лімфома, хвороби важких ланцюгів, плазмо клітинна мієлома (плазмоцитома, екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони (+/- моноцитоїдні В-лімфоцити), фолікулярна лімфома, лімфома з клітин мантийної зони, дифузна В-крупноклітинна лімфома, медіастинальна дифузна В-крупноклітинна лімфома, первинна лімфома ексудатів, лімфома г/лейкоз Беркитта.

Таким чином, назви усіх позначених в класифікації ВООЗ (2008) імуноморфологічних варіантів В-лимфом проходять стадію диференціювання у ряді нормальних В-клітин або вказують на локалізацію пухлини в В-залежних зонах периферичних лімфоїдних органів.

Т- і ЕК-клітинні пухлини з клітин-попередників Т-лімфоцитів : Т-лімфобластна лімфома г/лейкоз з клітин-попередників (Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз з клітин-попередників).

В цілому, імуноморфологічні класифікації пухлин гемопоетичної і лімфоїдної тканини є переліком основних типів новоутворень з вказівкою найбільш вірогідного нормального аналога для злоякісно трансформованих клітин в кожному з підваріантів.

Клініка

У дебюті захворювання, як правило, дуже мала специфічність симптомів захворювання. У хворого може не бути ніяких суб'єктивних відчуттів, і пухлина може бути виявлена випадково. Характерне збільшення одного або декількох лімфовузлів в одній або декількох областях, частіше периферичних. При неходжкінських лімфомах клініка визначається первинною локалізацією пухлини (черевна порожнина, грудна порожнина). Лімфома з ураженням тільки периферичних лімфовузлів зустрічається приблизно в 12 випадків НХЛ. Периферичні вузли в цих випадках "ростуть на очах", тобто дуже швидко збільшуються, вони еластичні, ненапружені, характеризуються асиметричністю ураження і тенденцією до утворення конгломератів.

Можливі симптоми інтоксикації - наростаючі загальна слабкість, підвищена стомлюваність, що прогресує зниженні маси тіла, нічні проливні

поти, невмотивований підйом температури тіла, шкірний свербіж, погана переносимість укусів кровососних комах. Іноді один або ряд симптомів може на декілька років випереджати розвиток самої пухлини.

Імунодефіцитний стан провокує приєднання бактеріальних та вірусних інфекцій, які найчастіше викликають розвиток пневмонії, інфекції сечових шляхів або герпесу. Останнім часом все частіше з'являються повідомлення про паразитарну, грибкову природу збудників, розвиток септичного процесу.

Окрім збільшення периферичних лімфовузлів, при НХЛ нерідко виявляється збільшення внутрішньочеревних і зачеревних лімфовузлів, селезінки, л/вузлів середостіння, кільця Вальдеєра (лімфоглоточного).

З нелімфоїдних органів частіше вражаються печінка, кістковий мозок, шлунково-кишковий тракт, рідше - центральна нервова система, щитовидна залоза, м'які тканини, геніталії, очі, орбіти, шкіра, кістки, молочні залози, легені. Необхідно пам'ятати про групу лімфом, що асоціюються із слизовою оболонкою (MALT -лімфома), які відносяться до лімфом низької міри злоякісності і можуть локально вражати різні екстранодальні ділянки (частіше шлунок, кишечник, слинові і слізні залози) без змін з боку л/вузлів, периферичної крові і кісткового мозку.

Відносно картини крові - відхилень майже не спостерігається. Якщо немає імунного руйнування клітин, то показники червоної крові, як правило, в нормі, такий же і рівень тромбоцитів. Іноді проявляється помірний лейкоцитоз, пов'язаний зі збільшенням кількості зрілих лімфоцитів або нейтрофільне зрушення вліво. Часто у таких хворих спостерігається еозинофілія, різко прискорена швидкість осідання еритроцитів. При поширенні пухлини на кістковий мозок в аспіраті визначаються клітини, морфологічно схожі з клітинами первинного вогнища лімфоми.

На наступних етапах патологічного процесу пухлинні клітини можуть пригнічувати розвиток аналогічних нормальних клітин, одночасно з цим викликаючи імунологічну недостатність або імунодефіцитний стан. Більше того, у подібних хворих можуть розвиватися імунні реакції, обумовлені

продукцією антитіл, спрямованих проти антигенів власних тканин. Це наочно підтверджується випадками розвитку імунної гемолітичної анемії або імунної тромбоцитопенії у хворих з лімфомами.

Може також розвиватися парціальна червоно-клітинна аплазія, пов'язана з тим, що при лімфомі можуть вироблятися антитіла, спрямовані проти еритроцитарних попередників в кістковому мозку, що призводить до повної загибелі цих клітин. Цю обставину спричиняє за собою розвиток недостатності кістковомозкового кровотворення з розвитком цитопенії периферичної крові. Зростання пухлинних вузлів дезорганізує діяльність довколишніх органів, а накопичення пухлинної маси поступово призводить до кахексії.

Діагноз НХЛ повинен розглядатися як вірогідний за наявності: відносного або абсолютного лімфоцитозу в ПК, синдрому верхньої порожнистої вени, гострої компресії спинного мозку, вузлових, пухлиноподібних уражень шкіри, екзофтальму, утруднення носового дихання, погіршення слуху, збільшення яєчка, сплено- і/або гепатомегалії, ексудативного плевриту, невмотивованого асцити або набряку нижньої кінцівки, порушення з боку центральної нервової системи.

Клінічні прояви при лімфомі не можуть служити підставою для висновку про міру злоякісності пухлини. Це пов'язано з тим, що пухлини з незрілих клітин можуть давати набагато більше виражену клінічну симптоматику і, навпаки, пухлини, що складаються із зрілих клітин, можуть давати менш виражену клінічну симптоматику. Основою діагнозу є гістологічна оцінка субстрату пухлини, отримана шляхом біопсії

Стадії захворювання

Визначають стадію НХЛ по поширенню уражених лімфатичних вузлів, наявності системних симптомів, інтоксикації, по Ann - Arbor, в модифікації Cotswolds (1989). При ураженні однієї локалізації лімфатичних вузлів або органів (селезінка, тимус, кільці Вальдеєра) встановлюють I стадію захворювання. Збільшення двох і більше груп лімфовузлів по одну сторону діафрагми - II стадія. Чи збільшення двох і більше груп лімфовузлів або органів

по різні сторони діафрагми - III стадія. З множинним ураженням внутрішніх органів пов'язана IV стадія.

Деякі дослідники виділяють V стадію хвороби, коли пухлинними клітинами вражається кістковий мозок. Ця стадія носить назву "Лімфома з лейкемізацією".

Крім того, буквенні позначення використовують для виділення симптомів інтоксикації, маси пухлини по клінічному перебігу захворювання:

A: без системних інтоксикаційних симптомів;

B: лихоманка, профузне потовиділення, прогресуюча втрата маси тіла;

X: bulky disease: > 1/3 поперечного розміру середостіння або > 10 см в діаметрі лімфатичного ураження;

E: поразка одиночного екстранодального локусу, ізольованого або біля лимфовузла.

Діагностика

У більшості випадків діагноз злоякісної неходжкінської лімфоми можна запідозрити на підставі рутинного морфологічного аналізу. ІГХ методи дозволяють верифікувати діагноз лімфоми на підставі монотипії клітинних елементів лімфатичного вузла, моноклональності або аберантного імунофенотипу клітин.

У плані діагностики вихідною точкою є виявлення немотивованого збільшення лімфатичного вузла і ретельне дослідження морфологічного субстрату пухлини. Застосування пункційної біопсії допускається лише в ургентних ситуаціях або у випадках, що не підлягають радикальній терапії.

Після встановлення НХЛ верифікують варіант захворювання. З введенням в практику моноклональних антитіл з'явилася можливість класифікувати лімфоїдні злоякісні новоутворення, виходячи з імунологічного фенотипу пухлинних клітин (ІГХ). Імуноцитологічні дослідження є обов'язковими при встановленні діагнозу лімфоми.

Імунофенотипування - метод, що дозволяє визначити антигени поверхневих мембран і цитоплазми клітин. Терміном «СД» (кластер

диференціювання) позначають групу моноклональних антитіл, що виявляє одну молекулу антигену. Загальна кількість СД перевищує 160. Наприклад, у хворих з В-клітинною пролімфоцитарною лейкемією продемонстрована висока щільність експресії мембранних антигенів СД19, СД22 і імуноглобулінів, тоді як при В-клітинній хронічній лімфоїдній лейкемії інтенсивність експресії В-клітинних антигенів була низькою з невідповідністю презентації СД19 і СД22. Зрілі лімфоцити при В-клітинній хронічній лімфоцитарній лейкемії були гетерогенними за експресією СД5, СД23 і СД71.

Основні завдання, які вирішуються за допомогою імунологічних методів при діагностиці НХЛ: встановлення лінійної належності неопластичних клітин (В-лінійні або Т- / Ек-лінійні); визначення стадії диференціювання клітин при В- або Т / Ек-клітинних лімфомах з клітин-попередників або зрілих (периферичних) лімфоїдних клітин; ідентифікація нормального тканинного еквівалента злоякісно трансформованих клітин. Біологічні особливості імунофенотипово різних лімфом (проліферативна активність, схильність до апоптозу, здатність до рециркуляції, чутливість до терапії і т.п.) багато в чому зумовлюють клінічний перебіг, результати лікування і віддалений прогноз у хворих на лімфоми.

Сьогодні добре відомо, що деякі типи лімфоїдних неоплазій, представлені в класифікації ВООЗ, пов'язані зі специфічними рекурентними хромосомними абераціями. Такі аберації мають явне діагностичне значення, тому деякі захворювання, наприклад, лімфома з клітин мантиї або лімфома Беркітта, можуть бути виділені в окремі категорії як хвороби, асоційовані з конкретними молекулярними порушеннями.

За останні півтора десятиліття для діагностики лімфопроліферативних пухлин використовують молекулярно-генетичний метод дослідження перебудови генів. Подібне дослідження дозволяє достовірно встановити належність пухлинних клітин до В-клітин. Для діагностики лімфопроліферативних пухлин Т-клітинного походження також

використовується дослідження реаранжировки генів, що кодують рецептори Т-лімфоцитів.

Необхідність визначення нормального еквівалента лімфоїдних клітин пов'язана з тим, що характеристика пухлинного росту, процес прогресування, рівень проліферативної активності і чутливість до хіміотерапії багато в чому залежать від біологічних особливостей, лінійної належності та рівня диференціювання клітин новоутворення.

На практиці з неходжкінських лімфом виділяють ті різновиди новоутворень лімфоїдної тканини, які зустрічаються найбільш часто, а саме великоклітинну В-лімфому (31%), фолікулярну лімфому (22%), хронічний лімфолейкоз (7%). Також до широко відомих лімфоїдних пухлин слід віднести МALT-лімфому (8%) і лімфому з клітин мантійної зони (6%). Більше 90% неходжкінських лімфом мають В-клітинне походження і більшість з них представлені пухлинами з периферичних (зрілих) лімфоїдних клітин.

Після верифікації діагнозу проводять ряд досліджень для встановлення групи прогностичного ризику, що має вирішальне значення для вибору тактики ведення хворого і схем терапії.

До них відносяться: рентгенологічне дослідження органів грудної клітини; комп'ютерна томографія (КТ) ± позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) грудної клітини, живота і таза; трепанобіопсія кісткового мозку з подальшим гістологічним дослідженням. При неможливості проведення останніх - в перший час ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, тазу і заочеревинного простору.

Прогностичні фактори ризику

Міжнародний прогностичний індекс (МПІ) призначений, перш за все, для агресивних НХЛ представлений в таблиці нижче.

Неінтелектуальні фактори виживання			МПІ	
Критерії	0 балов	1 бал	Категорія ризику	Кількість балів
Вік	≤60 лет	<input type="checkbox"/> 60 лет	Низький (Low)	0; 1

Лактатдегідрогіна за	$\leq N$	$> N$		
Загальний статус (згідно з ECOG)	0; 1	2; 3; 4	Низький-проміжний (Low-intermediate)	2
Стадія (Енн-Арбор)	I/II	III/IV	Високий-проміжний (High-intermediate)	3
Екстранодальні вогнища	≤ 1	> 1	Високий (High)	4; 5

Для пацієнтів з НХЛ у віці 60 років і більше частіше використовують МПІ, який враховує 3 з 5 прогностичних факторів класичного МПІ (загальний стан, рівень лактатдегідрогенази, стадію захворювання). Додатковими прогностичними факторами ризику крім зазначених, є: характер і кількість цитогенетичних аномалій, вміст $\beta 2$ -мікроглобуліну в сироватці крові, а також наявність системних інтоксикаційних В-симптомів і / або великих пухлинних мас («bulky disease»). Для окремих видів лімфом є видозмінені МПІ.

Лікування

На сьогоднішній день терапія лімфом ґрунтується на точній верифікації підваріанта пухлини.

З позицій підходів до терапії хворих з НХЛ, відповідно до їх біологічних відмінностей, всі НХЛ поділяються на такі категорії за клінічним перебігом: уповільнені або індолентні (indolent), з агресивним перебігом (aggressive), високоагресивні, а також локалізовані уповільнені, зокрема, екстранодальна.

До *індолентних лімфом* відносяться: фолікулярна, НХЛ маргінальної зони (нодальна, селезеночна, слизово-асоційована MALT-лімфома, окремо MALT-лімфома шлунка), НХЛ з малих лімфоцитів (лімфоплазмоцитарна лімфома, НХЛ зони мантиї).

Основним методом лікування хворих з I-II ст. *фолікулярної лімфому* (15-20% випадків) є променева терапія. Хіміотерапія є базисним методом лікування на пізніх стадіях захворювання, а також у разі великої пухлинної маси на II ст., ураженні абдомінальних л/вузлів при наявності клінічної картини прогресії пухлини. Використовують схеми поліхіміотерапії (ПХТ) за

програмами СОР, СНОР чи FMD, FC. Застосовують цитостатичні препарати: флударабин, циклофосфан, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон, мітоксантрон. Для досягнення повних ремісій ПХТ краще комбінувати з ритуксимабом (таргентная терапія анти CD20 - мабтера). Останній використовується, як підтримуюча терапія в період ремісії. При неможливості проведення зазначених схем терапії призначають лейкеран (хлорамбуцил), як монотерапію до 6-12 мг/сут 1-2 тижні.

Підходи і схеми лікування *нодальної лімфони маргінальної зони* аналогічні фолікулярній НХЛ, тоді як селезінкова лімфома дещо відрізняється. Першим етапом в лікуванні її при спленомегалії і цитопенії в периферичній крові буде спленектомія або терапія ритуксимабом. При негастральних MALT-лімфомах на перших стадіях перевага віддається регіонарній променевої терапії та терапії ритуксимабом. При гастральних MALT-лімфомах, перш за все, проводять дослідження на інфікованість *Helicobacter pylori* за допомогою як гістопатологічного дослідження, так і неінвазивних методів, а також хромосомної транслокації t (11; 18) у разі (*H.pylori* +). Проводиться антигелікобактерна терапія на I-II-й стадіях захворювання, регіональна променева терапія (30-33 Гр.), На пізніх стадіях - лікування за схемами фолікулярних лімфом.

НХЛ з малих лімфоцитів є лімфомним аналогом хронічної лімфоцитарної лейкемії і лікується за принципами, викладеними у відповідному розділі.

Лімфоплазмоцитарна лімфома є аналогом хвороби Вальденстрема з відповідним лікуванням.

НХЛ зони мантиї - обов'язковим є проведення ФГДС, враховуючи часте ураження шлунково-кишкового тракту. На всіх стадіях захворювання показана базисна терапія антрациклінами в комбінації з ритуксимабом, регіональна променева терапія. Застосовують схеми ПХТ з тими ж хіміо-препаратами, як і при фолікулярній лімфомі, в різних комбінаціях, в деяких випадках з додаванням етопозиду, бортезомібу, дексаметазону, кладрибіну (HyperCVAD, R-EPOCH, VcR-CVAD, VcR-CHOP і ін.) .

До *агресивних НХЛ* відносяться дифузні з великих В-клітин. На всіх стадіях захворювання базовою терапією 1-й лінії є схема СНОР з ритуксимабом (R-СНОР) кожні 2-3 тижні ± локорегіональне опромінення (30-36 Гр). У деяких випадках допускається використання інших режимів лікування антрациклін вмістними препаратами (СНОЕР, ЕРОСН, АСВВР) в поєднанні з ритуксимабом. У хворих з медиастенальною НХЛ з великих В-лімфоцитів альтернативною схемою R-СНОР в якості 1-й лінії є режими NHL-15 і MACOP-B.

Наявність великої пухлинної маси («bulky disease») є суттєвим фактором на користь регіональної променевої терапії (30-40 Гр) після проведення медикаментозного лікування. У хворих з високим ризиком (згідно МПІ, рівня $\beta 2$ -мікроглобуліну, негермінального імунофенотипу, несприятливих цитогенетичних аномалій) призначають високодозову консолідацію і аутотрансплантацію кісткового мозку (заготовленого у хворого до проведення інтенсивного лікування). Але такий підхід доцільний у випадках відсутності лейкомізації. Застосовується також алогенна трансплантація кісткового мозку.

До *високоагресивних лімфом* відносяться: лімфома Беркітта, лімфобластні НХЛ, Т-клітинні.

Лікування *лімфоми Беркітта* має включати високі дози метотрексату, ендоліомбальну профілактику нейролейкемії і синдрому пухлинного лізису (проводять гідратацію, призначають алопуринол). Основними схемами лікування є протоколи BFM-like і CODOX-M / IVAC. Додатковими варіантами лікування є режими Нурег-СVAD, а також R-ЕРОСН - для пацієнтів похилого віку з істотною коморбідністю.

Лікування *високоагресивних лімфобластних лімфом* базується на протоколах, що застосовуються в лікуванні гострих лімфобластних лейкозів (BFM-like, CALGB і ін.) З обов'язковою ендоліомбальною профілактикою нейролейкемії і синдрому пухлинного лізису (гідратація, алопуринол). При виявленні транслокаціїт (9; 22) в схему лікування необхідно вводити імаїніб).

На всіх стадіях *периферичних Т-клітинних НХЛ* базовою терапією 1-й лінії є використання антрациклін містять режимів (СНОЕР, ЕРОСН,

HyperCVAD) кожні 2-3 тижні ± локорегіональне опромінення (30-40 Гр). З огляду на значно гірші результати терапії Т-клітинних НХЛ в порівнянні з аналогічними В-клітинними, в більшості випадків виправданим є прагнення до високодозової терапії з аутотрансплантацією кісткового мозку вже в 1-й ремісії Т-клітинних НХЛ.

У разі *анапластичної ALK1 + Т-НХЛ з великих клітин* в якості початкового лікування використовують блокову BFM-like ПХТ з профілактикою нейролейкемії (як і при лімфомі Беркітта).

У всі наведені схеми лікування входять цитостатичні препарати, перераховані раніше, в різних режимах застосування.

Грибоподібний мікоз/синдром Сезарі - найбільш часті індолентні Т-клітинні лімфоми шкіри, представлені проліферацією Т-лімфоцитами-хелперами. Лікування частіше проводиться системною нецитостатичною терапією в різних комбінаціях в залежності від стадії процесу (видозмінені відповідно до ступеня ураження шкіри, л / вузлів, вісцеральних органів): інтерферон, ретиноїди, фотоферез, PUVA-терапія, локальне опромінення. При використанні цитостатичної монотерапії застосовують метотрексат (≤ 100 мг на тиждень), ліпосомальний доксорубіцин, гемцитабін, кладрибін, хлорамбуцил, циклофосфамід, етопозид.

Оцінка відповіді на терапію

Оцінюють ефективність проведеної терапії після закінчення половини запланованого лікування та після його закінчення з використанням діагностичних методів дослідження, які застосовувалися і до лікування. При підозрі на рецидивний локус лімфоми проводиться його біопсія або повторне сканування в динаміці. Застосування ПЕТ дозволяє поліпшити виявлення хворих з частковою відповіддю на лікування з високим ризиком раннього рецидиву, перш за все при агресивних лімфомах.

Загально визнаною системою оцінки відповіді на лікування є рекомендації міжнародної робочої групи (B.D. Cheson et al.) 1999 року або 2007 г. (при можливості ПЕТ).

Оцінка відповіді на лікування
(рекомендації міжнародної робочої групи 1999 г.)

Відповідь	Фізикальне обстеження	Лімфатич. вузли	Лімфатич. маса	Кістковий мозок
Повна (CR)	Норма	Норма	Норма	Нормальний
неповна (CRu)	Норма	Норма	Норма	Невизначений *
	Норма	Норма	зменшення на > 75%	Нормальний або невизначений
Часткова (PR)	Норма	Норма	Норма	Пошкоджений
	Норма	Зменшення на > 50%	Зменшення на > 50%	неоцінений
	Зменшення печінки / селезінки	Зменшення на > 50%	Зменшення на > 50%	неоцінений
Рецидив / прогресія	Збільшення печінки / селезінки або поява нових локусів	Поява нових локусів або збільшення	Поява нових локусів або збільшення	Повторне ушкодження

Примітка: * Невизначений - кістковий мозок, в якому велика кількість або збільшені в розмірах лімфоїдні скупчення, однак без ознак атипії цитологічної або архітектурної.

Нормальними розмірами лімфатичних вузлів слід вважати $\leq 1,5$ см в діаметрі, або $\leq 1,0$ см - у випадках попереднього пошкодження лімфовузлів розмірами 1,1 - 1,5 см в діаметрі. Лімфатична маса визначається за сумою найбільших діаметрів 6-ти найбільших лімфатичних вузлів.

В остаточному підсумку, успішне лікування лімфом вимагає злагодженої роботи багатьох фахівців, залучення наукомістких і ресурсномістких технологій. Грунтуючись на точному морфологічному діагнозі, таке лікування може продовжити і зберегти життя хворим.

ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (лімфома Ходжкіна)

МКБ-10: C81

Лімфома Ходжкіна (назва введено Всесвітньою організацією охорони здоров'я в 2001 р, синоніми - лімфогранулематоз, хвороба Ходжкіна) - це первинне онкологічне захворювання лімфатичної системи, при якому в лімфодній тканини при мікроскопічному дослідженні на тлі клітинного поліморфізму знаходять атипові багатоядерні клітини Березовського-Штернберга-Ріда і одноядерні клітини Ходжкіна. Назва ці клітини отримали на згадку про вчених, які брали участь в їх відкритті та вивченні.

Вперше захворювання було описано англійським лікарем Томасом Ходжкіна в 1832 році. Він описав сімох хворих, у яких спостерігалось збільшення лімфатичних вузлів і селезінки, загальне виснаження і занепад сил. У всіх випадках хвороба мала летальний результат. Через 23 роки С. Вілкс назвав цей стан хворобою Ходжкіна, вивчивши описані Ходжкином випадки і додавши до них 11 власних спостережень. Патологічно збільшені лімфовузли становлять лише 1-2% маси ураженої лімфатичної тканини організму.

Епідеміологія і етіологія

Основна причина виникнення хвороби не зовсім ясна, але деякі епідеміологічні дані, такі як: збіг по місцю і часу, спорадичні множинні випадки у некровних родичів, кажуть про інфекційну природу хвороби, а точніше вірусної (вірус Епштейна - Барр). У 1971 р була виявлена залежність між інфікованістю вірусом Епштейна-Барр і частотою виникнення лімфоми. Ген вірусу виявляється при спеціальних дослідженнях в 20-60% біопсій. Цю теорію підтверджує і певний зв'язок хвороби з інфекційний мононуклеоз. Іншими сприяють факторами можуть бути генетична схильність і, можливо, хімічні речовини. Описані поодинокі випадки захворювання лімфомою в одній родині, однак лише окремі випадки фамільної лімфоми можуть бути обумовлені спадковістю.

Це захворювання зустрічається тільки у людини і найчастіше вражає представників європеїдної раси. ЛГМ часто зустрічається у дітей пізнього підліткового віку. Спостерігається два піки захворюваності: у віці 20-29 років і старше 50 років. І чоловіки, і жінки, за винятком дітей до 10 років (частіше хворіють хлопчики) хворіють лімфогранулематозом однаково часто, але чоловіки все ж дещо частіше, із співвідношенням 1,4: 1.

Частота виникнення захворювання - приблизно 1/25000 чоловік / рік, що становить близько 1% від показника для всіх злоякісних новоутворень у світі і приблизно 30% усіх злоякісних лімфом.

В даний час терапія лімфоми Ходжкіна досить успішна (в 70 - 84% випадків вдається досягти 5-річної ремісії). За даними Національного інституту раку США пацієнти, у яких повна ремісія триває понад 5 років після закінчення лікування, можуть вважатися остаточно вилікованими. Кількість рецидивів коливається в межах 30 - 35%.

Класифікація

У Міжнародній морфологічній класифікації лімфом (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2001 г.) по імуно-морфологічних характеристик виділено 4 гістологічних варіанту класичної лімфоми Ходжкіна (ЛХ):

1. Багатий лімфоцитами (5 - 15% випадків).
2. Нодулярний (вузлуватий) склероз (до 50%).
3. Змішано-клітинний (35 - 40%).
4. Лімфоїдне виснаження (5 - 10%).

Виявлення гігантських клітин Рід - Березовського - Штернберга і їх одноядерних попередників клітин Ходжкіна в біоптаті є обов'язковий критерій діагнозу ЛГ. На думку багатьох авторів, тільки ці клітини є пухлинними. Всі інші клітини і фіброз є відображенням імунної реакції організму на пухлинний ріст. Головними клітинами Лімфогранулематозної тканини, як правило, будуть дрібні, зрілі Т-лімфоцити фенотипу CD2, CD3, CD4>CD8, CD5 з різною кількістю В-лімфоцитів. В тій чи іншій мірі присутні гістіоцити, еозинофіли, нейтрофіли, плазматичні клітини і фіброз, в залежності від гістологічного типу.

Лімфогістіоцитарний варіант (багатий лімфоцитами). Частіше хворіють чоловіки молодше 35 років, виявляється в ранніх стадіях і має хороший прогноз. Переважають зрілі лімфоцити, клітини Рід-Березовського-Штернберга рідкісні. Варіант низькою злоякісності.

Варіант з нодулярним склерозом - найбільш часта форма. Зустрічається зазвичай у молодих жінок, розташовується часто в лімфатичних вузлах середостіння і має хороший прогноз. Характеризується фіброзними тяжами, які ділять лімфоїдну тканину на «вузли». Має дві головні риси: клітини Рід-Березовського-Штернберга і лакунарні клітини. Лакунарні клітини великі за розміром, мають безліч ядер або одне багатолопатеve ядро, цитоплазма їх широка, світла, піниста.

Змішаноклітинний варіант - найбільш частий варіант в країнах, що розвиваються, у дітей, літніх осіб. Частіше хворіють чоловіки, клінічно відповідає II-III стадії хвороби з типовою загальною симптоматикою і схильністю до генералізації процесу. Мікроскопічна картина відрізняється великим поліморфізмом з безліччю клітин Рід-Березовського-Штернберга, лімфоцитів, плазмоцитів, еозинофілів, фібробластів.

Варіант з *придушенням лімфоїдної тканини* - найрідкісніший. Клінічно відповідає IV стадії хвороби. Найчастіше зустрічається у літніх хворих. Повна відсутність лімфоцитів в біоптаті, переважають клітини Рід-Березовського-Штернберга у вигляді пластів або фіброзні тяжі або їх поєднання.

Окремо виділена невелика група хворих, що має схожу з класичною лімфомою Ходжкіна морфологічну характеристику, але іншу імунологічну. Ця форма хвороби отримала назву нодулярна з лімфоїдним переважанням лімфома Ходжкіна. Її виділяють окремо через особливості клінічного перебігу (уповільнене, персистируюче); для морфологічної картини лімфовузла характерна наявність діагностичних великих лакунарних і клітин Ходжкіна на тлі переважання лімфоїдних елементів, тоді як класичні клітини Рід-Штернберга зустрічаються вкрай рідко; імунофенотипових фенотип (CD20

+, CD79a +, CD15-, CD30-) істотно відрізняється від класичної форми ЛГ і вимагає окремих підходів в лікуванні.

При класичній формі ЛГ CD15, ідентифікований як моноклональних антитіл Leu M1 і відноситься до Lewis X кров'яному антигену, функціонує як адгезивний рецептор, виявляється при всіх підтипів лімфогранулематозу, крім лімфогістіоцитарного варіанту. Антиген CD30 (Ki-1) з'являється у всіх клітинах Рід-Березовського-Штернберга.

Клініка

Клінічна картина лімфоми Ходжкіна досить різноманітна. Іноді захворювання починається з появи системних інтоксикацій (В) симптомів - прогресуюче зниження маси тіла з посиленням загальної слабкості, невмотивована лихоманка, частіше у другій половині дня, яка має періодичний характер і спонтанне зникнення, проливні поти, частіше вночі нічний свербіж.

Іноді початок хвороби характеризується збільшенням якої-небудь однієї групи або одного лімфатичного вузла шийно-надключичній, паховій або паховій областей, щільних, безболісних, якої постійно збільшується в розмірах, іноді частково регресуючих, іноді характерне збільшення лімфовузлів може відбуватися через кілька місяців після їх стабільного стану.

Клінічний перебіг захворювання залежить від локалізації первинного вогнища, ступеня залучення в процес прилеглих органів і морфологічного варіанту захворювання. При тривалому анамнезі лімфатичні вузли можуть досягати величезних розмірів, зливатися в конгломерати. При цьому, на відміну від інфекційних захворювань, збільшені лімфатичні вузли безболісні, їхні розміри не зменшуються з часом і при лікуванні антибіотиками.

При ураженні лімфатичних вузлів середостіння може відзначатися задишка, кашель, одутлість особи, синдром верхньої порожнистої вени. Часто при ЛГ є ізольоване інтраторакальних збільшення лімфатичних мас, переважно переднього середостіння. Вони, як і конгломерати периферичних лімфовузлів, нерідко досягають розмірів масивного пухлинного ураження («bulky disease»), досягаючи діаметру 1/3 поперечного розміру грудної клітини. Першим

симптомом захворювання може бути утруднення дихання або кашель внаслідок тиску на легені і бронхи збільшених лімфатичних вузлів.

При локалізації процесу в заочеревинних і мезентеріальних лімфатичних вузлах можуть відзначати біль в животі, набряки нижніх кінцівок, порушення травлення.

Поразка селезінки на ранніх стадіях захворювання частіше без спленомегалії, але вона характерна для пізніх стадій ЛГ.

В поодиноких випадках лімфома Ходжкіна починається з ізольованого ураження парааортальних (заочеревинних, розташованих уздовж хребта) лімфатичних вузлів. Хворий скаржиться на болі в області попереку, що виникають головним чином вночі.

У 5 - 10% хворих лімфома Ходжкіна починається гостро з лихоманки, нічних потів, швидкого схуднення. Зазвичай в цих випадках незначне збільшення лімфатичних вузлів з'являється пізніше; захворювання супроводжується ранньої лейкопенією і анемією (недокрів'ям).

Найбільш часто крім лімфатичних вузлів лімфома Ходжкіна вражає легеневу тканину. У легких можливий як інфільтративний зростання з лімфатичних вузлів середостіння, так і розвиток окремих вогнищ або дифузних інфільтратів, іноді з розпадом і утворенням порожнин. Поразки легких можуть не супроводжуватися вираженими клінічними симптомами. Досить часто при лімфомі Ходжкіна виявляється скупчення рідини в плевральних порожнинах.

Як правило, це ознака специфічного ураження плеври, іноді видимого при рентгенологічному дослідженні. При цьому в плевральній рідині виявляються лімфоїдні і ретикулярні клітини, а також клітини Березовського-Штернберга. Ураження плеври зустрічається зазвичай у хворих ЛГ зі збільшеними лімфатичними вузлами середостіння або з вогнищами в легеневої тканини. Пухлина в лімфатичних вузлах середостіння може проростати в перикард, міокард, стравохід, трахею.

Кістки людини - настільки ж часта, як і легенева тканина, локалізація (рентгенологічно приблизно у 20% хворих) при всіх гістологічних варіантах.

Найчастіше вражаються хребці, потім грудина, кістки тазу, ребра, рідше - трубчасті кістки. Залучення до процесу кісток виявляється болями, рентгенологічна діагностика зазвичай запізнюється. В поодиноких випадках ураження кістки може стати першим видимим ознакою лімфоми Ходжкіна.

Печінка зазвичай збільшується в розмірах поздноіз через великі компенсаторних можливостей, підвищується активність лужної фосфатази, знижується альбумін сироватки крові. Шлунково-кишковий тракт, як правило, страждає вдруге у зв'язку із здавленням або проростанням пухлини з уражених лімфатичних вузлів. Однак, в окремих випадках зустрічається ураження шлунка і тонкої кишки. Процес зазвичай зачіпає підслизовий шар, виразки не утворюються.

Іноді зустрічаються ураження центральної нервової системи, головним чином спинного мозку. Вони локалізуються в мозкових оболонках і дають серйозні неврологічні розлади аж до повного паралічу. Дуже часто бувають при лімфомі Ходжкіна різноманітні зміни шкіри: расчеси, алергічні прояви, рідше бувають специфічні ураження шкіри пухлиною. Лімфома Ходжкіна може вражати нирки, молочну залозу, яєчники, вилочкової залози, щитовидну залозу, м'які тканини.

Лихоманка при лімфомі Ходжкіна різноманітна. Досить часто зустрічаються щоденні короткочасні підйоми фебрильною температури. Вони починаються з ознобу, закінчуються рясним потом, але зазвичай легко переносяться хворим. Лихоманка на перших порах купірується індометацином НПЗП. Більша чи менша пітливість відзначається майже усіма хворими. Проливні нічні поти, що примушують міняти білизну, часто супроводжують періоди лихоманки і вказують на важкий перебіг захворювання. Часто одним із симптомів захворювання є схуднення.

Свербіж шкіри буває приблизно у 25-35% хворих на лімфому Ходжкіна і частіше в нічний час. Його виразність дуже різна: від помірного свербіння в областях збільшених лімфатичних вузлів до поширеного дерматиту з расчесам

по всьому тілу. Такий свербіж дуже болісний для хворого, позбавляє його сну, апетиту, призводить до психічних розладів.

Специфічних для лімфоми змін в клінічному аналізі крові не існує. У більшості хворих на лімфому Ходжкіна відзначається помірний лейкоцитоз, значне збільшення швидкості осідання еритроцитів. На пізніх етапах крові спостерігається зниження кількості лімфоцитів і збільшення еозинофілів.

Специфічне ураження кісткового мозку може зумовити зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів, анемію або залишається безсимптомним.

Діагностика

Діагноз ЛГМ встановлюється виключно під час гістологічного дослідження лімфатичних вузлів, отриманих в результаті операції, званої біопсією уражених лімфатичних вузлів або пухлини. Він вважається доведеним тільки в тому випадку, якщо під час гістологічного дослідження (див. Фото мікропрепарату л/вузла) знайдені специфічні багатоядерні клітини Рід-Штернберга (синоніми - клітина Березовського-Штернберга) і клітини Ходжкіна. Цитологічного дослідження (пункція пухлини або лімфатичного вузла) недостатньо для установки діагнозу.

Клінічне стадіювання пухлини базується на клінічних даних, а також на результатах наступних обстежень пацієнта:

1. Біопсія лімфатичного вузла.
2. Загальний аналіз крові з акцентом на рівень швидкості осідання еритроцитів.
3. Біохімічний аналіз крові (протеінограма білків крові з акцентом на вміст альбуміну, рівні лактатдегідрогенази і лужної фосфатази сироватки, креатиніну і сечовини крові).
4. Рентгенографія легень - обов'язково в прямій і бічній проекціях
5. Комп'ютерна томографія (КТ) ± позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) грудної клітки, живота і таза.
6. При неможливості виконання по п. 5 - ультразвукове дослідження тих же локалізацій.

7. Трепанобіопсія клубової кістки з гістологічним дослідженням кісткового мозку (не є обов'язковим в 1А і 11А стадіях, оскільки ймовірність його вкрай низька, а так само в 1У стадії, так як не впливає на можливість перегляду стадії процесу).

8. ЕхоКГ з визначенням фракції викиду (в разі неможливості проведення ЕхоКГ слід зробити ЕКГ).

У складних випадках необхідно іммунофенотипирование: імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу з визначенням CD3, CD15, CD20, CD30, CD45 при *класичних варіантах* ЛГМ і CD3, CD15, CD20, CD21, CD30, CD57 - при нодулярному варіанті *лимфоидного переважання*.

Крім вищевикладеного розрізняють клінічну (CS) і патологічну (PS) стадії. Клінічна стадія встановлюється в результаті докладного клінічного обстеження і біопсії лімфовузла (або тканини). Патологічна стадія має на увазі морфологічне підтвердження кожної локалізації ураження, встановленої в результаті застосування хірургічних процедур: біопсія кісткового мозку, біопсія печінки, лапаротомія з спленектомія.

Диференціальну діагностику лімфогранулематозу проводять з лімфаденіту і лімфаденопатія різної етіології. Бактеріальні лімфаденіти виникають у відповідь на інфекцію і можуть спостерігатися при різних захворюваннях, таких як СНІД, туберкульоз і ін. Протозойні лімфаденіти (при токсоплазмозі) і грибові (при актиномикозе) зустрічаються відносно рідко. Можлива вірусна природа лімфаденітів при інфекційному мононуклеозі, грипі, краснухи. Лімфаденіт може бути локальним, частіше в області воріт інфекції (при грипі, ангіні), або генералізованим (при сепсисі).

Гістологічна структура лімфатичного вузла при реактивних лімфаденітах зберігає нормальні елементи лімфатичного вузла.

Система стадіювання лімфом Ann-Arbor

Залежно від ступеня поширеності захворювання виділяють 4 стадії ЛГМ:

I стадія - пухлина знаходиться в лімфатичних вузлах однієї області або в одному органі за межами лімфатичних вузлів, таких як селезінка, тимус, кільце Вальдеєра (IE).

II стадія - ураження лімфатичних вузлів в двох і більше областях по одну сторону діафрагми або органу і лімфатичних вузлів по одну сторону діафрагми (IIЕ). При цьому середостіння і лімфовузли воріт вважаються окремими локусами). Кількість локусів ураження індексується (наприклад - II₂).

III стадія - ураження лімфатичних вузлів або органів по обидва боки діафрагми, яке може також супроводжуватися ураженням селезінки (IIIS). При поєднанні ураження лімфатичних вузлів по обидві сторони діафрагми з локалізованим ураженням поза лімфатичного органу або ділянки визначається стадія IIIЕ, а якщо на додаток до цього вражена ще й селезінка - то стадія IIISE. Стадію III також поділяють на III(1) і III(2). У першому випадку пухлинний процес локалізований у верхній частині черевної порожнини (ворота селезінки, печінки, портальні або черевні л/вузли), а при стадії III(2) він також вражає лімфатичні вузли, розташовані в тазу і вздовж аорти (парааортальні, клубові і брижових вузли).

IV стадія - захворювання поширюється крім лімфатичних вузлів на внутрішні органи: печінку, нирки, кишку, кістковий мозок і ін. З їх дифузним ураженням.

Крім того, в назву стадії ЛГМ включають букви, як і при НХЛ.

Рецидиви підрозділяються на ранні (що виникли протягом перших 12 місяців після закінчення лікування) і пізні (виникли більш, ніж через 12 місяців після закінчення лікування). Такий поділ має велике значення при виборі інтенсивності лікування рецидиву і визначенні прогнозу.

прогноз

Для вибору тактики лікування хворих на лімфому Ходжкіна використовується група прогностичних факторів.

До несприятливих прогностичним факторів при 1-11 стадіях захворювання відносять: наявність масивних, більше 5 см в діаметрі

лімфатичних вузлів, які зливаються в конгломерати; розширення тіні середостіння на рентгенограмах збільшеними лімфатичними вузлами більш ніж на третину діаметра грудної клітини в найширшому її місці або локуси більше 10 см; масивне ураження селезінки; поразку чотирьох або більше зон лімфатичних вузлів; прискорення швидкості осідання еритроцитів > 50 мм / год при стадії А; По-симптоми; наявність двох і більше екстранодальних локусів.

Для III-IV стадій додатковими несприятливими факторами є: вік 45 років і старше; чоловіча стать; гемоглобін менше 105 г/л; лейкоцитоз 15,0 Г/л і вище; лімфоцитопенія менше 0,6 Г/л або менше 8%; рівень альбуміну крові менше 40 г/л; екстранодальна поразку в межах, які охоплюють символом E, варіанти змішаноклітинний і лімфоїдне виснаження.

Наявність одного або декількох з перерахованих вище ознак служить підставою для віднесення хворого до групи з несприятливим прогнозом. Решта хворих, так само як всі хворі з I патологічної стадією ЛХ, відносяться до групи зі сприятливим прогнозом.

Найбільш часто використовуються щонайменше 3 системи клінічних прогностичних факторів, запропонованих найбільш великими кооперованими групами: EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), GHSG (German Hodgkin's lymphoma Study Group) і NCIC / ECOG (National Cancer Institute of Canada і Eastern Cooperative Oncology Group), представлені в таблиці нижче.

прогностич на група	EORTC	GHSG	NCIC/ECOG
------------------------	-------	------	-----------

сприятлива	Сприятливий-SS I-II без факторів ризику.	Рання- CS I-II без факторів ризику.	Низького ризику -CS IA з ураженням одного лімфатич. вузла, гістологічно тільки лимфоидное переважання або нодулярний склероз, розміри л / вузла не більше 3 см і локалізація у верхній третині шиї, швидкість осідання еритроцитів менше 50 мм / год, вік менше 50 років.
проміжна	Несприятлива - CS I-II стадії з факторами ризику А, В, С, D (1 і більше).	Проміжна -CS I -II А з факторами ризику А, В, С, D і II В ст. з факторами ризику В, С.	Чи не специфікована CS I -II стадії, що не входять в групи низького і високого ризику.
несприятлива	Поширена-III і IV стадії.	Несприятлива - CS IIВ стадія з факторами ризику А, D, а також III і IV стадії.	Високого ризику - CS I і II стадії з масивним ураженням середостіння або периферичних лімфат. вузлів або інтраабдомінальної поразку, а також III і IV стадії.

Фактори ризику	<p>А. Масивне ураження середостіння > 1/3 діаметра грудної клітки або > 7,5 см на КТ.</p> <p>В. Ураження лімфатичних вузлів > 4 областей.</p> <p>С. швидкість осідання еритроцитів > 50 мм.час при стадії А і швидкість осідання еритроцитів > 30 мм / год при стадії В</p> <p>Д. вік > 50 років.</p>	<p>А. Масивне ураження середостіння > 1/3 діаметра грудної клітки або > 7,5 см на КТ.</p> <p>В. Ураження лімфатичних вузлів > 3 області</p> <p>С. швидкість осідання еритроцитів > 50 мм / год при стадії А і швидкість осідання еритроцитів > 30 мм / год при ст. В.</p> <p>Д. екстранодальна поразку (стадія Е)</p>	<p>А. Вік > 40 років</p> <p>В. гістологічний варіант смешанноклеточний або лімфоїдневиснаження.</p> <p>С. швидкість осідання еритроцитів > 50 мм / год</p> <p>Д. Ураження лімфатичних вузлів > 4 областей.</p>
----------------	---	--	---

Примітка: CS - клінічна стадія

Лікування

Незалежно від морфологічного варіанту і стадії ЛХ кінцева мета терапії - лікування. При I-II-й стадіях захворювання ймовірність його дуже висока, але і при далеко зайшли стадіях залежить від адекватного лікування.

При стадіях IA і IIA лікування може проводитися методами променевої терапії ± хіміотерапія. В випадку стадій IIB і IIIA застосовують методи променевої терапії або хіміотерапії. При поширених стадіях захворювання (стадії IIIB-IV) проводиться 6 - 8 циклів стандартної хіміотерапії і более. При несприятливому перебігу ЛГ ефективним методом лікування є високодозової хіміотерапія з аутологічної трансплантацією кісткового мозку.

Локальне ураження кількох груп лімфатичних вузлів лімфомою Ходжкіна можна вилікувати із застосуванням променевої терапії (опромінення).

Комбінування поліхіміотерапії з променевою терапією дозволяють вилікувати пацієнтів і при генералізованому процесі (III-IV стадії захворювання).

Променеву терапію у вигляді рентгенотерапії почали застосовувати при лімфомі Ходжкіна ще в 1902 році. ЛХ стала одним з перших онкологічних захворювань, при якому була показана можливість лікування великої групи хворих. Якщо на початку 40-х років 5 років переживало лише 5% хворих з ЛХ, то при використанні сучасних програм лікування двадцятирічна безрецидивної виживаність становить 60%, а в групі хворих з локальними стадіями досягає 80 - 90%.

Радикальна променева терапія тривалий час була основним методом лікування I-III стадій лімфому Ходжкіна, але в даний час цей метод лікування успішно використовується в групі хворих з локальними стадіями і дуже сприятливим прогнозом. Це невелика група хворих з IA-II A стадіями, переважно жінки молодше 40 років, без факторів ризику. Повні ремісії при використанні радикальної променевої терапії індукуються у 93 - 95% цих хворих, 5-річне безрецидивної протягом досягає 80 - 82%, а 15-річна загальна виживаність - 93-98%.

При застосуванні тільки циклової поліхіміотерапії у хворих з будь-якою стадією ЛГ лікування слід проводити до досягнення повної ремісії, після чого необхідно провести, як мінімум, два консолідуючих (закріплюють) циклу. Повна ремісія у хворих зі сприятливим і проміжним прогнозом після 3 циклів поліхіміотерапії досягається не більше ніж у 50% хворих, а у хворих з поширеними стадіями захворювання цей рубіж долається після 6 циклів поліхіміотерапії, тому необхідний мінімум всієї програми лікування становить не менше 6 циклів, але може досягати і 12 циклів.

При використанні тільки поліхіміотерапії повні ремісії досягаються у 70-85% хворих, а 20-річна безрецидивної виживаність становить 60%. Однак у 40% хворих виникають рецидиви. На відміну від променевої терапії, де рецидиви частіше виникають в нових зонах, після поліхіміотерапії рецидиви частіше відзначаються в початкових зонах ураження.

Поєднання в одній програмі лікування поліхіміотерапії з променевою терапією не тільки поліпшило загальну виживаність хворих ЛГМ, а й дозволило в 3 - 4 рази скоротити число рецидивів (до 10 - 12%).

При I-II стадіях хвороби Ходжкіна, за відсутності симптомів В лікування, як правило, включає тільки опромінення в дозі 30 гр. Променева терапія проводиться спеціальними апаратами. Опрямінюються певні групи лімфатичних вузлів. Дія опромінення на інші органи нейтралізується за допомогою спеціальних захисних свинцевих фільтрів.

Для хіміотерапії в даний час використовуються різні схеми, зокрема BEACOPP (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин (адриамицин), циклофосфамід, вінкрисин (онковін), прокарбазін, преднізолон) і його варіації BEACOPP-esc (BEACOPP з ескалацією доз ряду компонентів у порівнянні зі стандартною схемою) і BEACOPP-14 (BEACOPP зі скороченням міждозового інтервалу до 14 днів). Використовуються також більш старі схеми - протокол Stanford IV, Stanford V, схеми COPP, ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазін) циклами по 28 днів протягом, як мінімум, 6 місяців. Недоліком схеми MOPP (мехлоретамін, вінкрисин (Oncovin), прокарбазін, преднізолон) є більш часте розвиток лейкозу в віддаленому майбутньому (через 5-10 років) в порівнянні зі схемою COPP. Схема ChlVPP (хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазін, преднізолон).

Найбільш перспективним і ефективним методом лікування є комбінована хіміо-променева терапія, яка дозволяє отримати тривалі, 10 - 20-річні ремісії більш ніж у 90% хворих, що рівноцінно повного виліковування.

Як правило, більшість хворих з хворобою Ходжкіна починають перший курс лікування в стаціонарі, а потім, за умови гарної переносимості ліків, продовжують отримувати лікування в амбулаторних умовах.

При класичних варіантах ЛГМ пацієнтам з низьким ризиком проводять 2 - 4 циклу ABVD з подальшим опроміненням (30 Гр) всіх периферичних локусів (через 3 тижні після ПХТ).

Пацієнтам з проміжним ризиком проводять 4-6 циклів ABVD, або 6-8 циклів BEACOPP-II, або 3 циклу (12 тижнів) режиму Stanford-V, з подальшим опроміненням (36 Гр) периферичних локусів > 5 см або позитивних на ПЕТ (40 Гр) (через 3 тижні після ПХТ).

Пацієнтам з високим ризиком проводять 6-8 циклів ABVD, в іншому як при проміжному ризик. Кількість циклів залежить від часу досягнення повної ремісії.

До схем терапії 2-й лінії (при рецидивах) відносяться ESHAP, DHAP, Dеха-BEAM, GDP, ICE і ін. (Етіопозід, метилпреднізолон, цитарабін, цисплатину, дексаметазон, BCNU, мелфалан, гемцитабін, ифосфамид, карбоплатин і ін.) .

ПХТ супроводжується призначенням колониестимулюючого зростання нейтрофілів в кістковому мозку фактора - Г-КСФ через ризик тяжкої нейтропенії (Ленограстім, філграстім, пегфілграстім).

При несприятливому перебігу лімфогранулематозу ефективним методом лікування є високодозової хіміотерапія з аутологічної трансплантацією кісткового мозку.

Лікування нодулярного варіанту з лімфоїдним переважанням 1-2 стадії - «очікування і спостереження» («waiting & watching»); хірургічне лікування; променева терапія. При IIIA-IVA стадії: комбінованная (хіміо-, променева) терапія; рітуксімаб. При IIIB-IVBстадії: комбінована (хіміо-променева) терапія; хіміотерапія + рітуксімаб.

Оцінка відповіді на лікування проводиться за тими критеріями, що і НХЛ.

Алгоритм основних критеріїв діагностики при лімфопроліферативних захворюваннях кровотворної системи

захворювання	вік	характер лімфаденопатій	збільшення селезінки	периферична кров	додаткові ознаки	Найбільш інформативні методи діагностики

Хронічна лімфоцитарна лейкемія	літній	найчастіше генералізований	Часто	Стійкий абсолютний лімфоцитоз	Інфекції, аутоімунні цитопенії	Дослідження кісткового мозку, маркери СД5
ЛХ	Молодий, середній	Залежить від стадії	Можливо в III стадії	Неспецифічні: нейтрофільний лейкоцитоз, лімфопенія	лихоманка нічні поти Кожний зуд	Гістологічне дослідження ЛУ
злоякісні лімфоми	Будь-який	Залежить від стадії	Можливо в III стадії	Неспецифічні - анемія, тромбоцитопенія, нейтрофільний лейкоцитоз.	Лихоманка, аутоімунні цитопенії, ознаки компресії	Гістологічне дослідження ЛУ
хвороба Вальденстрема	Похилій	Найчастіше генералізований лімфоцитоз	Часто	Абсолютний, відносний лімфоцитоз	Шкірна пурпура, сечовий синдром	Дослідження кісткового мозку, виявлення макроглобуліна імуноглобулін М.
Гостра лімфобластний лейкемія	Молодий	найчастіше генералізований	Часто	Анемія, тромбоцитопенія, бластні клітини	Інфекції, виразковий некротичний процес, геморагічний синдром	Дослідження кісткового мозку

Основні рекомендації з ведення хворих лимфаденопатією

- Виявлення додаткових ознак при первинному огляді хворих.

- Обов'язкове дослідження периферичної крові при первинному зверненні хворого.
- Діагностичний пошук з урахуванням виявлених додаткових ознак.
- Спостереження за хворими протягом 2-4 тижнів при «гострому» збільшенні ЛУ.
- Призначення антибіотиків тільки у випадках доведеної бактеріальної інфекції.
- Недоцільність призначення глюкокортикоїдів при неясних лімфаденопатія.

Ситуаційний підхід до хворих з лімфаденопатія

ситуація	тактика ведення
Наявність раніше діагностованого захворювання, який проявляється лімфаденопатією	Лікування основного захворювання, динаміка лимфаденопатии
Наявність очевидною інфекції, що дозволяє пояснити наявність лімфаденопатії	Лікування інфекції, динаміка лимфаденопатии
Наявність ЛУ великих розмірів і щільної консистенції, що дозволяють припускати пухлинний процес	Біопсія ЛУ
Сильна стурбованість хворого про можливість злоякісності і неможливість переконати його в цьому	Біопсія ЛУ
Відсутність змін в периферичної крові	Спостереження протягом 2-4 тижнів
Відсутність регресу при збільшенні розмірів ЛУ	Біопсія ЛУ

Отже, алгоритм дії лікаря при виявленні збільшених лімфовузлів у пацієнта за відсутності будь-яких інших клінічних проявів, при нормальній температурі тіла, відсутності симптомів інтоксикації - динамічне спостереження протягом 2-4 тижнів. При наявності в клінічному аналізі крові лейкоцитоз,

палички-ядерного зсуву призначається емпірична антибактеріальна терапія. Якщо протягом цього часу зберігаються колишні розміри ЛУ або триває їх зростання, пацієнт направляється на хірургічне видалення ЛУ з наступним гістологічним і цитологічним дослідженням біоптату, причому вибирається не самий доступний, а найбільший за розміром, щільний лімфовузол, він видаляється разом з капсулою. Застосовувалося раніше пункційна біопсія зараз не проводиться через велику кількість хибнопозитивних і помилково негативні результати.

Однак, незважаючи на всі сучасні методи дослідження, у багатьох випадках причину збільшених лімфовузлів так і не вдається встановити. Така неуточнені лімфаденопатія в більшості випадків проходить спонтанно.

3.3. Контрольні питання, тести вихідного рівня знань, клінічні завдання

Контрольні питання

1. Причини лімфаденопатій.
2. Основні захворювання з лімфаденопатією.
3. Опрос пацієнта з лімфаденопатією.
4. Осмотр пацієнта з лімфаденопатією.
5. Характер лімфовузлів (симетричність, болючість, рухливість, локалізація) при злоякісних лімфаденопатія (лімфосаркома, метастази раку, лімфогранулематоз).
6. Характер доброякісних лімфаденопатій.
7. Особенності лімфаденопатій при системних захворюваннях сполучної тканини.
8. Лімфаденопатії при інфекціях.
9. Прі яких захворюваннях уражаються переважно бронхопульмональні лімфовузли?

10. Основні методи діагностики лімфаденопатій.

Тести вихідного рівня знань

1. Лімфатичні вузли при хронічному лимфоцитарном лейкозі:

- A. Збільшені, тверді, безболісні
- B. Збільшені, тверді, різко болючі
- C. Збільшені, тестоватойконсистенції, безболісні
- D. М'які, хворобливі

2. Класифікація за Всесвітньої організації охорони здоров'я лімфоїдних пухлин базується на аналізі даних:

- A. Морфологічних, цитохімічних, клінічних
- B. цитологічного, гістологічних і клінічних
- C. Периферичної крові
- D. імунофенотипових, цитогенетичних, гістологічних

3. Клінічні ознаки інтоксикації при лімфомі Ходжкіна:

- A. Біль в животі
- B. Зниження маси тіла, нічні поти
- C. Нічний профузний піт, лихоманка вище 38 гр С не менше 3 діб, зниження маси тіла на 10% за останні півроку
- D. Слабкість, судоми, свербіж шкіри

4. Біохімічні ознаки інтоксикації при лімфомі Ходжкіна всі перераховані, крім:

- A. Зниження швидкості осідання еритроцитів
- B. Збільшення вмісту білкових фракцій альфа 1-і альфа2-глобулінів
- C. Збільшення вмісту білкових фракцій бета- і гамма-глобулінів
- D. Збільшення кількості фібриногену

5. Лімфатичні вузли при запаленні:

А. Збільшені, м'які, безболісні

В. Збільшені, тверді, різко болючі

С. Збільшені, тестоватойконсистенції, безболісні

Д. М'які, хворобливі, рухливі

6. Лімфатичні вузли при інфекційному мононуклеозі

А. Збільшені підщелепні, тверді, безболісні

В. Збільшені підщелепні, тверді, різко болючі

С. Збільшені задньоїшійні, тестоватойконсистенції, хворобливі

Д. М'які, хворобливі, передньошійні

7. Для якого захворювання характерні збільшені асиметричні, у вигляді конгломератів щільні шійні лімфовузли з казеозним розпадом?

А. Інфекційний мононуклеоз.

В. СНІД.

С. Туберкульоз.

Д. Лімфосаркома.

8. Лімфатичні вузли при злоякісних захворюваннях:

А. М'які, безболісні, симетричні

В. Тверді, різко болючі, асиметричні

С. Тверді, малорухливі, безболісні

Д. М'які, хворобливі, рухливі

9. Лімфатическіє вузли при доброякісних захворюваннях:

А. Помірної щільності, безболісні, симетричні

В. Тверді, різко болючі, асиметричні

С. Тверді, малорухливі, безболісні

Д. М'які, хворобливі, рухливі

10. Лімфатичні вузли реактивної природи при системних захворюваннях:

А. Тверді, різко болючі, асиметричні

В. М'які, чутливі при пальпації, симетричні

С. Тверді, малорухливі, безболісні

Д. М'які, хворобливі, симетричні

Правильні відповіді: 1-С, 2 Д, 3 С, 4 А, 5 Д, 6 С, 7 С, 8- 3, 9 А, 10 В.

Рекомендована література

1. Анемії [Текст] : навч. посіб. для студ. мед. ун-тів і лікарів-слухачів курсів установ післядиплом. освіти / Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Сивак Л.А., Пясецька Н.М. - К. : Три крапки, 2005. - 307 с.
2. Видиборець С. В. Маркери ендогенної інтоксикації та інфузійно-трансфузійна терапія хворих на гострі лейкози в процесі інтенсивної хіміотерапії / С. В. Видиборець, І. Р. Гартовська, Є. О. Борисенко, О. В. Майко // Семейная медицина. - 2014. - № 6. - С.111-114.
3. Гематологія і трансфузіологія: підручник / за заг. ред. проф. Гайдукової С.М. – К.: Три крапки, 2001. – 762 с.
4. Гострий моноцитарний лейкоз / Л. А. Пісоцька [та ін.] // Український журнал медицини, біології та спорту. -Миколаїв, 2020. Т. 5, № 1.- С.172-178.
5. Дорош О. І. Лейкемоїдні реакції та хронічні мієлопроліферативні захворювання у дітей: схожість і відмінності / Дорош [та ін.] // Сучасна педіатрія. Україна. - 2019. - № 5. - С. 9-30.

6. Залізодефіцитна анемія [Текст] : навч.-метод. посіб. для студ. і слухачів системи післядиплом. навчання вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / [Видиборець С. В. та ін.] ; за ред. проф. Видиборця С. В. - Вид. 2-ге, переробл. та допов. - Вінниця ; Бориспіль : Меркьюрі-Поділля, 2012. - 237 с. - ISBN 978-966-2696-09-7
7. Застосування модернізованої класифікації ВООЗ (2016) для діагностики мієлоїдних новоутворень / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, С.В. Коваль та ін. // Здоров'я України. Тематичний номер «Онкологія» № 4 (45), жовтень 2016 р. – С. 52-55. URL: <https://health-ua.com/article/6503-zastosuvannya-modernzovano-klasifikats-vooz-2016-dlya-dagnostiki-mlodnih-nov> (дата звернення: 15.04.2021).
8. Лабораторна діагностика : навч. посіб. / МОЗ України, Івано-Франківський нац. мед. ун-т ; ред.: І. Г. Купновицька, А. М. Ерстенюк. - Вінниця : Нова книга, 2017. - 320 с.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30 липня 2010 року № 647 «Про затвердження клінічних протоколів Надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія» із змінами, внесеними згідно з Наказами МОЗ України №72 від 30.01.2013, №866 від 08.10.2013, №433 від 26.06.2014, №808 від 04.11.2014, №709 від 02.11.2015, №710 від 02.11.2015, №711 від 02.11.2015, №797 від 29.07.2016.
10. Особливості перебігу та лікування анемії, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза і вітаміну В12 [Текст] : [монографія] / Видиборець С. В. [та ін.]. - К. : НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2011. - 112 с. - ISBN 966-7820-83-1.
11. Поєднання хронічного мієлопроліферативного та лімфопроліферативного захворювання в одного пацієнта. Опис клінічного випадку / Я. І. Виговська [і ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. - 2012. - № 5. - С. 29-31.
12. Практикум з внутрішньої медицини : навчальний посібник для практичних занять та самостійної роботи студентів 4 курсу / В. Г. Передерій [та ін.]. -

Вінниця : Нова Кн., 2009 - . Модуль 1 : Основи внутрішньої медицини. - 2009. - 234 с. : табл. -). - Бібліогр.: с. 234. - ISBN 978-966-382-238-9

13. Розробка і впровадження в клінічну практику комплексу імуноцитохімічних і молекулярно-генетичних технологій діагностики гострих лейкемій / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.О. Надгорна // Наука та інновації. - 2013. - № 1. - С. 44-54
14. Спленектомія в лікуванні хронічної лімоцитарної лейкемії / Ю. Л. Євстахевич [та ін.] // Український радіологічний журнал, 2019, Т. 27, № 3. - С.172 - 175.
15. Спленектомія в лікуванні хронічної лімоцитарної лейкемії / Ю. Л. Євстахевич [та ін.] // Український радіологічний журнал. - 2019. - Т. 27, № 3. - С. 172-175. –
16. Сучасне лікування спленомегалії у пацієнтів з мієлофіброзом / Douglas Tremblay, Myron Schwartz, Richard Bakst. [та ін.] пер. з англ. Олена Зотова // Здоров'я України. Тематичний номер «Онкологія, Гематологія, Хіміотерапія» № 3 (64) 2020 р. – С. 15
17. Третьяк Н.М. Гематологія : навч. посібник / Н. М. Третьяк. - К. : Зовнішня торгівля, 2005. - 240 с.
18. Хиць А.Р. Гострий лейкоз: рекомендації з менеджменту пацієнтів у період пандемії / А.Р. Хиць // Укр. мед. часопис. 2020. - № 2 (136), Т. 2 – С 3-4. | URL: <https://www.umj.com.ua/article/176484/gostrij-lejkoz-rekomendatsiyi-z-menedzhmentu-patsiyentiv-u-period-pandemiyi>
19. Raznatovska O. M. Clinical manifestations and diagnosis of acute myeloid leukemia in a patient with a medical history of pulmonary tuberculosis (a case report) / O. M. Raznatovska, O. S. Shalmin, S. B. Noreiko // Запорожский медицинский журнал. - 2020. - Т. 22, № 5. - С. 732-736. – DOI /10.14739/2310-1210.2020.5.214758