

**Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»**

“Затверджено”
на засіданні кафедри
внутрішньої медицини №1
Завідувач кафедри
Професор Скрипник І.М.

Протокол № 2 від 15.09.2016 р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Основи внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Основи діагностики, лікування та профілактики хвороб крові та кровотворних органів
<i>Тема заняття</i>	Гострі лейкозії
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Медичний №1,2

Полтава - 2016 р.

Тема: «Гострі лейкомії»

1.Актуальність теми: в щоденній діяльності лікаря аналіз крові займає визначальне місце, його інформативність залежить від володіння лікарем достатніми знаннями особливостей кровотворення так і самого аналізу крові для діагностики всіх захворювань, в т.ч. гематологічних.

Захворювання на лейкози в Україні відрізняються значною поширеністю, їх своєчасна діагностика підвищує ефективність лікування та знижує летальність від них.

На занятті студенти вирішують конкретну проблему: вчатьсЯ діагностувати гострий лейкоз. Більшість питань, що розбирається на занятті, носять характер проблемності. Синтезуючи отримані під час огляду хворого дані та користуючись знаннями про зміни показників крові при даній патології, враховуючи дані опитування, огляду, пальпації, перкусії та аускультції, трактуючи дані додаткових методів обстеження студенти вчатьсЯ диференціювати гострий лейкоз з іншими гемобластозами.

2.Конкретні цілі:

- 2.1. Уміти дати характеристику гострому лейкозу, як різновиду гемобластозу.
- 2.2. Класифікувати гострий лейкоз за прийнятими класифікаціями.
- 2.3. Пояснювати механізми порушення кровотворення, кількісних і якісних змін у складі периферичної крові.
- 2.4. Правильно інтерпретувати основні сучасні уявлення про етіологію і патогенез гострого лейкозу.
- 2.5. Трактувати зміни в загальному аналізі крові та мієлограмі при гострому лейкозі.
- 2.6. Визначати тактику диференційної терапії, оцінити її ефективність та виписувати рецепти.
- 2.7. Малювати схему кровотворення.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1.Нормальна фізіологія	Характеризувати основні етапи гемопоезу; розпізнавати при мікроскопії мазка крові форменні елементи гранулоцитарного ряду, лімфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного ряду; описувати нормальний кількісний та якісний склад крові.
2. Патофізіологія	Малювати схему кровотворення; ідентифікувати вид лейкоцитозу і патологію при якій він може зустрічатися; давати характеристику крові при гострому лейкозі.
3. Патанатомія	Розпізнавати при мікроскопії мазка крові змінені форменні елементи гранулоцитарного ряду, лімфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного ряду і визначати при якій патології ці зміни можуть бути присутні.
4. Фармакологія	Аналізувати механізм дії цитостатичних засобів
5. Пропедевтика внутрішніх хвороб	Знати симптоматику клінічних проявів хвороби, вміти проводити об'єктивний огляд, трактувати дані додаткових методів обстеження

4.Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття.

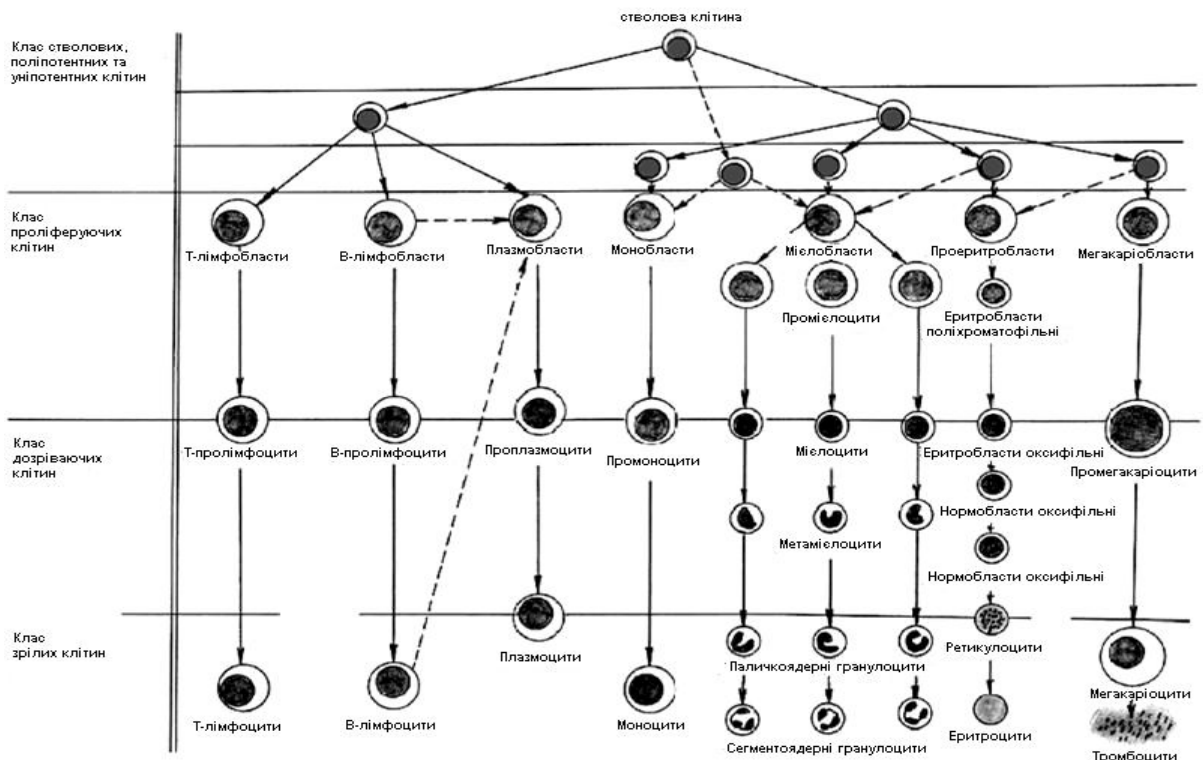
4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
1.Лейкоз	пухлина, що виникає з кровотворних клітин з первинним ураженням кісткового мозку
2.Види гострого лейкозу:	1.недиференційований 2.лімфобластний 3.мієлобластний
3. Робоча класифікація гострого лейкозу в Україні	FAV-класифікація
4.Основні синдроми, які зустрічаються при гострому лейкозі:	1.анемічний синдром 2.геморагічний синдром 3.інфекційний синдром 4.виразково-некротичний синдром 5.інтоксикаційний синдром 6.мієлопроліферативний синдром
5. Лейкеміди	специфічна лейкемічна інфільтрація шкіри
6. Нейролейкемія	Ураження ЦНС лейкемічними клітинами з різноманітними клінічними проявами: симптоми менінгіту, менінгоенцефаліту, локального ураження головного мозку, черепних нервів. Найчастіше розвивається при лімфобластному, мієломонобластному, монобластному та промієлоцитарному варіантах лейкозів.
7. Лейкемічний провал	Відсутність перехідних форм між бластами та зрілими клітинами.
8. Основні зміни в загальному аналізі крові при гострому лейкозі:	1.наявність бластів 2.лейкемічний провал
9.Кількість бластів в кістковому мозку при гострому лейкозі	20% і >
10.Основні методи діагностики гострого лейкозу:	1.загальний аналіз крові 2.стернальна пункція 3.цитохімічне дослідження бластних клітин 4.імунофенотипування 5.цитогенетичний метод
11.При лікуванні гострого лейкозу виділяють слідуючі фази:	1.перший гострий період 2.повна ремісія 3.одужання 4.неповна ремісія 5.рецидив, його локалізація 6.термінальна стадія.
12.Основний метод лікування гострого лейкозу	Застосування цитостатичних засобів: -антиметаболітів (меркаптопурин) -протипухлинних засобів рослинного походження (вінкристин) -алкілювальних засобів(циклофосфан) -протипухлинних антрациклінові антибіотиків (рубоміцину гідрохлорид) -ферментних препаратів з протипухлинною активністю(L-аспарагіназа)

- епіподофілотоксинів (етопозид);
- антракіноїдів (мітоксантрон, амсакрин)

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Поняття про лейкоз, його різниця від лейкоцитозу.
2. Принципи класифікації гострого лейкозу. Основні види і форми гострого лейкозу.
3. Основні методики гематологічних досліджень, використовувані для діагностики гострого лейкозу.
4. Лейкемічні і алейкемічні форми лейкозу.
5. Характеристика стану органів кровотворення і картини периферичної крові при недиференційованому лейкозі, його цитохімічна характеристика.
6. Картина крові і кровотворення при гострому мієлоїдному лейкозі. Поняття про лейкемічний провал. Цитохімічна характеристика мієлоїдного лейкозу.
7. Картина крові і органів кровотворення при гострому лімфоїдному лейкозі, його цитохімічна характеристика.
8. Змінювання картини червоної крові і кількості тромбоцитів при гострому лейкозі, їх механізм.
9. Порушення функцій організму і його реактивності при гострому лейкозі, їхні механізми, можливі шляхи фармакокорекції.
10. Сучасні уявлення про етіологію і патогенез гострого лейкозу.
11. Терапія гострого лейкозу (основні принципи).
12. Механізм дії цитостатиків.
13. Профілактика гострого лейкозу.



4.3. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

1. Обстеження хворого з гострим лейкозом.
2. Постановка попереднього діагнозу.
3. Складання плану необхідних лабораторних і інструментальних досліджень з метою підтвердження попереднього діагнозу.
4. Формулювання остаточного діагнозу згідно класифікації.

- 5.Обговорення принципів диференційної терапії хворого, зважаючи на стадію хвороби та наявності ускладнень.
- 6.Виписування рецептів хворому .
- 7.Обговорення прогнозу для хворого, питань медичної реабілітації та працевлаштування.
8. Питання профілактики.

Зміст теми

Гостра лейкемія — це пухлинний процес з первинною локалізацією у кістковому мозку, що характеризується проліферацією та акумуляцією морфологічно незрілих клітин (бластів), які походять із лейкемічно-трансформованих гемопоетичних клітин-попередників мієлоїдного або лімфоїдного ряду.

Епідеміологія. Гострі лейкемії вперше описані Вірховим у 1845 р. Гостра лейкемія досить рідкісне захворювання — 3% усіх злоякісних пухлин. На захворюваність гострими лейкеміями припадає 3,5—5 випадків на 100 тис. населення на рік, 75% усіх випадків діагностується у дорослих, співвідношення мієлоїдних та лімфоїдних лейкемій 1 : 3.

Класифікація. Загальноприйнятим є поділ на мієлоїдні та лімфоїдні лейкемії залежно від походження бластів. Це дозволяє проводити прицільну терапію для кожного виду гострої лейкемії та прогнозувати перебіг захворювання. На сьогодні в Україні робочою класифікацією є FAB-класифікація, прийнята групою гематологів Франції, Америки, Великобританії у 1976 р., що базується на цитоморфологічних і частково цитохімічних критеріях. Ця класифікація початково виділяє дві групи гострих лейкемій — мієлоїдні та лімфоїдні.

Мієлоїдні лейкемії поділяються на:

- M0 — ГМЛ недиференційована;
- M1 — ГМЛ без ознак дозрівання;
- M2 — ГМЛ із ознаками дозрівання;
- M3 — гостра промієлоцитарна лейкемія;
- M3м — мікрогранулярна промієлоцитарна лейкемія;
- M4 — гостра мієломонобластна лейкемія;
- M4е — еозинофільний варіант гострої мієломонобластної лейкемії;
- M 5a — гостра монобластна лейкемія без ознак дозрівання;
- M 5б — гостра моноцитарна лейкемія з ознаками дозрівання;
- M6 — гостра еритромієлобластна лейкемія;
- M7 — гостра мегакаріобластна лейкемія.

Гостра лімфобластна лейкемія поділяється на:

- L1— з переважанням малих лімфобластів (частіше у дітей);
- L2 — великі гетерогенні лімфобласти, які частіше спостерігаються у дорослих;
- L3 — великі лімфобласти, що нагадують клітини при лімфомі Беркітта (рідкісний варіант).

Наведена класифікація є робочою і використовується як в Україні, так і в інших країнах СНД та Європи.

Основні цитохімічні характеристики бластних клітин при гострих лейкеміях.

Форма гострої лейкемії	Полісахариди	p-Глюкуронідаза	Фосфоліпіди	Пероксидаза	Хлорацетат-естераза	Неспецифічна естераза	Кислі сульфатовані мукополісахариди
Мієлобластна	-	-	+	+	+	-	-
Мієломоно-бластна	-	-	+	+	+	+	-
Монобластна	-	-	-	-	-	+	-

Промієлоцитарна	+	+	+	+	+	+	+
Еритробластна	+	-	-	-	-	-	-
Лімфобластна	+	+	-	-	-	-	-
Недиференційована	-	-	-	-	-	-	-

Клініка. Гостра лейкемія не має патогномонічних симптомів чи синдромів. Клінічні прояви пов'язані із ураженням кісткового мозку пухлинним процесом та витісненням при цьому нормальних паростків кровотворення (еритроїдного, гранулоцитарного, мегакаріоцитарного), а також із розвитком позакістковомозкового кровотворення. Можливі прояви хвороби з переважним клінічним синдромом, або їх комбінація:

- анемічний синдром;
- *геморагічний синдром;
- *інфекційний синдром;
- *виразково-некротичний синдром;
- *інтоксикаційний синдром;
- *мієлопроліферативний синдром.

Неврологічні порушення при гострому лейкозі зумовлені специфічною інфільтрацією в ЦНС — нейролейкозом. При гострому лімфобластному лейкозі нейролейкоз спостерігається в 32 — 80 % хворих, мієлобластному — у 8 %, за інших варіантів захворювання — ще рідше.

Клінічні прояви пов'язані з заміщенням нормальної кровотворної тканини пухлинними клітинами з розвитком анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії, інфільтрацією пухлинними клітинами некровотворних органів. Дебют захворювання може бути гострим зі значним підвищенням температури тіла, різкою слабкістю, інтоксикацією, кровоточивістю, інфекційними ускладненнями. Часто характерним є виникнення на шкірі хворих петехіальної геморагічної висипки та невеликих синців, спонтанна кровоточивість із слизових оболонок (носові кровотечі, кровотечі з ясен), а у жінок рясні та тривалі менструації. Значні кровотечі можуть виникати після тонзилектомії, екстракції зубів. Визначається збільшення селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, гіперплазія ясен, болі в кістках, неврологічна симптоматика. У периферичній крові можуть визначатись бластні клітини. Кількість лейкоцитів варіює від зниженої до значно підвищеної

Стадії гострого лейкозу:

- 1-й гострий період;
- ремісія (повна або неповна);
- видужання (стан повної клініко-гематологічної ремісії тривалістю не менше ніж 5 років);
- рецидив (який за рахунком, уточнення локалізації вогнища при локальному рецидиві).
- термінальна

Критерії ремісії:

Повна ремісія констатується при нормальному співвідношенні усіх паростків кровотворення, відсутності екстрамедулярних уражень і визначенні 5 % і менше бластних клітин в аспіраті кісткового мозку, та кількості нейтрофілів у периферичній крові $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів — $100 \times 10^9/\text{л}$ і більше.

Діагностика. Об'єктивні дані дозволяють запідозрити гостру лейкемію, але гостра лейкемія не має патогномонічних клінічних синдромів. Отже діагностика гострої лейкемії — морфологічна. Першим етапом, який дозволяє запідозрити, а в ряді випадків і підтвердити, діагноз гострої лейкемії, є загальний аналіз крові, в якому виявляються: крім анемії та тромбоцитопенії, характерні зміни кількості лейкоцитів у широких межах — від кількох сотень до сотень тисяч в 1 мкл, причому переважають клітинні форми з нормальною і зниженою (лей-

копенія та сублейкемія) кількістю лейкоцитів. Основний діагностичний критерій — наявність у периферичній крові бластних кровотворних клітин, які ідентифікують у світловому мікроскопі при забарвленні за Романовським — Гімзою за специфічною ніжно-сітчастою (лептохроматичною) структурою ядра, яке майже завжди містить одне або кілька ядерців. Бластні клітини переважають у лейкоцитарній формулі. Зрілі гранулоцити виявляють у вигляді поодиноких паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів.

Між бластними клітинами і зрілими гранулоцитами майже немає проміжних форм, що відображає лейкемічний провал у кровотворенні, характерний для гострого лейкозу. Лише в поодиноких випадках кількість бластних клітин не перевищує 10-20 %.

У гістологічному препараті трепанату клубової кістки виявляють генералізоване розростання молодих клітинних елементів чи окреме їх скупчення.

На сьогодні до реакцій, які дають змогу достовірно розмежувати гострий лейкоз мієлоїдного і лімфоїдного походження, слід віднести визначення пероксидаз, неспецифічної естерази і PAS-реакцію. Для уточнення форми і варіанта гострого лейкозу застосовують більш широкий комплекс цитохімічних методів.

На сучасному етапі рекомендовано дослідження бластів імунофенотипуванням, що дозволяє верифікувати субтип гострої лейкемії у 98% випадків, навіть при незначній кількості бластів. Цей метод ефективний, але має і свої недоліки: не розроблені моноклональні антитіла для всіх типів рецепторів, що існують при гострій лейкемії (моноцитарного, еритробластичного ряду).

Диференційна діагностика. Диференційна діагностика проводиться за наявності панцитопенії, що може спостерігатися при багатьох захворюваннях, як відносно доброякісних, так і злоякісних:

- 1) залізодефіцитна анемія важкого ступеня;
- 2) B12- та фолієво-дефіцитна анемія за рахунок порушення проліферації і диференціації в кістковому мозку;
- 3) апластична анемія;
- 4) застосування великих доз цитостатиків чи опромінення;
- 5) деякі лейкемії та предлейкемічні стани (гостра лейкемія, мієлодиспластичний синдром, ідіопатичний мієлофіброз, волосатоклітинна лейкемія, множинна мієлома;
- 6) гіперспленізм (підвищена функціональна активність селезінки); особливо часто спостерігається при хронічних захворюваннях печінки (гепатити, цирози);
- 7) метастатичне ураження кісткового мозку злоякісними новоутвореннями. Особливо часто метастазують у кістковий мозок злоякісні пухлини молочної та передміхурової залози, бронхів, легень;
- 8) панцитопенія;
- 9) деякі хронічні інфекції (туберкульоз, сепсис і т. п.) як результат інтоксикації кісткового мозку.

Лікування. При гострому лейкозі показана термінова госпіталізація. В окремих випадках при точному діагнозі можливо цитостатичну лікування в амбулаторних умовах.

Застосовують патогенетичне лікування для досягнення ремісії за допомогою комбінованого введення цитостатиків з метою ліквідації всіх явних і передбачуваних лейкемічних вогнищ, при цьому можлива виражена депресія кровотворення. Ремісії при гострому лейкозі називають стан, при якому в крові рівень тромбоцитів вище $10 \cdot 10^9$ в 1 мкл, лейкоцитів вище 3000 мкл, в кістковому мозку бластів менше 5%, а лімфоїдних клітин менше 30%, немає внекостномозгових лейкемічних проліфератів. При гострий лімфобластний лейкоз дітей обов'язковим критерієм повноти ремісії є нормальний склад спинномозкової рідини.

При гострий лімфобластний лейкоз у дорослих та дітей при несприятливих вихідних свідченнях (пізно почате і перерване лікування до вступу на терапію за програмою, вік старше 10-12 років, початковий рівень лейкоцитів більше $20 \cdot 10^9$ в 1 мкл) на першому тижні ремісії, одержуваної за програмою, що включає вінкристин, преднізолон і рубоміцин, призначають одну з цитостатичних комбінацій: Соар, або СНОР, або РОМР. Комбінація Соар складається з

циклофосфану і цитозара, що вводяться з 1-го по 4-й день курсу в / в по 50 мг / м² 3 рази на день шприцом; вінкристину, що вводиться в дозі 1,4 мг / м² в / в у 1 -- й день, і преднізолону, що дається щоденно з 1-го по 4-й день у дозі 100 мг / м². Комбінація СНОР складається з циклофосфану, що вводиться в / в у дозі 750 мг / м² в 1-й день курсу, адріаміціна - 50 мг / м² в / в у 1-й день, вінкристину - 1,4 мг / м² (максимум 2 мг) в 1-й день в / в та преднізолону, що дається щоденно з 1-го по 5-й день курсу в дозі 100 мг / м² на день. Комбінація РОМР розрахована на 5-денний курс, що включає 6-меркаптопурин (пурінетол) по 300-500 мг / м² на день всередину з 1-го по 5-й день, вінкристин - 1,4 мг / м² в / в у 1-й день, метотрексат-по 7,5 мг / м² в / в щоденно з 1-го по 5-й день і преднізолон, який призначається всередину щодня по 200 мг / м² на день. Один з цих курсів проводять на початку ремісії для її закріплення (консолідації). Потім (після виходу з цитопенії - підйомі рівня лейкоцитів до 3000 клітин в 1 мм³) починають терапію підтримки ремісії; при гострому лімфобластний лейкоз її проводять безперервно тими ж трьома препаратами (6-меркаптопурин, метотрексат і циклофосфан), що і у дітей 2-10 років, але кожні півтора місяця замість цієї терапії, яка призначається всередину в таблетках або, як циклофосфамід, в порошку, проводять по черзі курс. Соар, СНОР або РОМР (на весь час терапії підтримування, тобто на 5 рет, вибирають будь-які два з цих трьох курсів для даного хворого). Незалежно від віку хворим на гострий лімфобластний лейкоз проводять профілактику нейролейемії двома цитостатичними препаратами: метотрексатом (10 мг / м², максимум 10 мг) і цитозаром (в зростаючій дозі від 5 до 30 мг - всього 5 інтралюмбальних введення) або опроміненням голови (вдозе 24 Гр за 15 сеансів) і метотрексатом, що вводиться інтралюмбально 5 разів одночасно з опроміненням в дозі 12,5 мг / м².

При гострих нелімфобластних лейкозах основними препаратами, що використовуються для досягнення ремісії, є цитозар і рубоміцин (або адріаміцин). Вони можуть бути призначені в комбінації "7 + 3": цитозар вводять 7 днів безперервно у добовій дозі 200 мг / м² або 2 рази на день кожні 12 год по 200 мг / м² протягом 2 год в / в; рубоміцин вводять в / в шприцом у дозі 45 мг / м² (30 мг / м² особам старше 60 років) в 1-й, 2-й і 3-й дні курсу. До цитозару і рубоміцину може бути доданий 6-меркаптопурин, який призначається кожні 12 год у дозі 50 мг / м², при цьому дозу цитозара зменшують до 100 мг / м², що вводяться кожні 12 год. Цитозар вводиться 8 днів, 6-меркаптопурин - з 3-го по 9-й день. При досягненні ремісії закріплює курс - консолидація - може бути таким же, як і який призвів до ремісії.

Матеріали для самоконтролю (додаються)

Література.

1. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини: підручник: у 3-х т. – Том 1 / В.Г.Передерій, С.М.Ткач. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 636 с.

2. Середюк Н.М. Внутрішня медицина: підручник / Н.М.Середюк; за ред. Є.М.Нейка. – К.: Медицина, 2009. – 1102 с.

Додаткова література:

1. Гематологія і трансфузіологія / під ред. проф. Гайдукової С.М. – К.: ВПЦ "Три крапки", 2001.-725 с.

2. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под редакцией М.А. Волковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина». – 2007. – 1120 с.

Методичну розробку склала

ас. Лиманець Т.В.