

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВДНЗУ «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>	Лімфоми. Мієломна хвороба
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Медичний №1,2

Полтава 2016 р.

Актуальність. Захворюваність на різні види лейкозів у цілому становить приблизно 8 випадків на 100 тис. населення на рік. Кількість хворих на лімфоми та мієломну хворобу в останній час збільшується. Своєчасна діагностика та вибір сучасної програми лікування хворих продовжує активне життя.

Мієломна хвороба (МХ) (множинна мієлома, генералізована плазмоцитома, хвороба Рустицького-Каллера) – парапротеїнемічний гемобластоз, що характеризується злоякісною пухлинною проліферацією плазматичних клітин одного клону з гіперпродукцією моноклонального імуноглобуліну або вільних моноклональних легких ланцюгів імуноглобулінів, що призводить до руйнування кісткової тканини і пригнічення нормального кровотворення. Частота захворюваності становить 2-4 випадки на 100 000 населення на рік з однаковою частотою для чоловіків і жінок. Більшість хворих мають вік старше 40 років.

Прогноз при МХ незадовільний. Тривалість життя хворих на МХ залежить від темпів розвитку пухлини, ефективності лікування та характеру ускладнень. У пацієнтів з ІА стадією тривалість життя в середньому – 5 років, ІІА, ІІВ - 4,3 року, ІІІА – 2,5 року, ІІІВ – приблизно 1 року.

II. Конкретні цілі заняття:

Вивчити особливості клінічних проявів, діагностики, диференціальної діагностики та сучасні підходи до лікування мієломної хвороби та лімфом

Вміти :

- провести фізичне обстеження хворого на мієломну хворобу;
- скласти план обстеження хворого, у якого за даними анамнезу, скарг та даних фізичного обстеження є підозра на лімфому або мієломну хворобу
- правильно трактувати зміни у периферичній крові, аналізі сечі, при рентгенологічному дослідженні у хворих;
- на основі знань основних діагностичних критеріїв обґрунтувати та сформулювати попередній діагноз, провести диференційну діагностику, сформулювати заключний діагноз;
- призначити лікування хворим на мієлому в залежності від стадії захворювання, важкості перебігу, наявності ускладнень, супутньої патології;
- визначити тактику лікаря на різних етапах амбулаторного спостереження за хворими на мієломну хворобу; вирішити питання працездатності хворого.

III. Базовий рівень підготовки

№п/п	Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1.	Нормальна анатомія	Знати будову органів кровотворення.
2.	Гістологія	Знати основні відомості про В-лімфопоез, імуноглобуліни
3.	Нормальна фізіологія	Знати основні функції Т і В лімфоцитів, роль імуноглобулінів.
4.	Патологічна фізіологія	Мати уяву про порушення функціонування Т і В-лімфоцитів, функції імуноглобулінів при патологічних станах в організмі
5.	Фармакологія	Знати механізм дії, покази та протипокази основних лікарських засобів, які застосовуються в лікуванні лімфом та мієломної хвороби

6.	Рентгенологія	Знати рентгенологічні зміни в кістковій системі при мієломній хворобі
7.	Пропедевтична терапія	Демонструвати навички та вміння з обстеження пацієнтів з мієломною хворобою та лімфомами (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивне обстеження; вміти аналізувати дані додаткових методів обстеження)

IV. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття

Основні теоретичні питання теми

1. Дати визначення терміна «мієломна хвороба». Етіологія та патогенез мієломної хвороби.
2. Клінічні прояви мієломної хвороби.
3. Лабораторна та інструментальна діагностика мієломної хвороби.
4. Стадії мієломної хвороби.
5. Діагностичні критерії мієломної хвороби.
6. Диференційна діагностика мієломної хвороби з макроглобулінемією Вальденстрема.
7. Принципи лікування мієломної хвороби.
8. Основні препарати для лікування мієломної хвороби.
9. Променева терапія мієломної хвороби.
10. Визначення та класифікація лімфом. Ходжкінські та неходжкінські лімфоми.
11. Клінічні прояви та їх особливості при різних варіантах перебігу лімфом.
12. Критерії діагнозу лімфом.
13. Диференційний діагноз лімфом.
14. Ускладнення лімфом.
15. Принципи лікування та профілактика лімфом.

-

IV. Опанувати практичні навички:

- фізичного обстеження хворого на мієломну хворобу, особливостей обстеження кісток і опорно-рухового апарату;
- складання плану обстеження хворого на мієломну хворобу або лімфому
- клінічної оцінки загального аналізу крові, протейнограми, загального аналізу сечі, аналізу пунктату кісткового мозку, біохімічного дослідження крові, оцінки коагулограми, геморагічних тестів, рентгенологічного дослідження кісток черепа, хребта, ребер; лімфатичних вузлів
- проведення диференційної діагностики при синдромі білкової патології, а також при протейнуричному синдромі.
- визначити основні методи профілактики з врахуванням виявлених факторів ризику, МСЕ.

V. Зміст теми

Мієломна хвороба, або генералізована плазмоцитوما, або хвороба Рустицького – Калера належить до групи парапротейнімічних гемобластозів. До цієї групи також відносяться макроглобулінемія Вальденстрема та хвороба важких ланцюгів.

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне захворювання, в основі якого лежить моноклональна проліферація клітин В-лімфоїдного паростка гемопоезу, зокрема плазмоцитів, що продукують однорідний імуноглобулін, найчастіше класу G або A. ММ характеризується проліферацією плазматичних клітин у кістковому мозку, наявністю моноклонального протейна у сироватці і/або в сечі, а також деструктивними змінами кісток.

Виділяють основні форми мієломи: дифузно-вогнища – 60%; дифузна – 24%; множинно-вогнищева – 15%; склерозуюча – 1%.

Класифікація. Слід розрізняти активну/симптоматичну, мляву/тліючу мієлому та моноклональну гамопатію неясного генезу, що має значення для вирішення питання про початок медикаментозної терапії.

Діагностичні критерії активної/симптоматичної множинної мієломи

- Плазмоцити в кістковому мозку $\geq 10\%$, або наявність плазмоцитом в біоптаті тканин.
- Наявність моноклонального протеїну в крові чи сечі (за його відсутності вимагається наявність $\geq 30\%$ плазмоцитів у кістковому мозку).
- Наявність однієї з асоційованих з мієломою ознак дисфункцій органів:
 - гіперкальціємія > 110 мг/л ($> 2,75$ мм/л), або на 10 мг/л ($0,25$ мм/л) більше верхньої межі норми;
 - підвищення креатиніну $> 19,6$ мг/л (> 173 мм/л);
 - зниження гемоглобіну < 100 г/л, або на 20 г/л менше нижньої межі норми.
- Наявність остеопорозу чи літичних уражень кісток (за наявності солітарної плазмоцитомы чи остеопорозу без переломів вимагається наявність $\geq 30\%$ плазмоцитів у кістковому мозку).

Додатковими критеріями активності ММ можуть бути амілоїдоз, симптоматичний гіпервіскозний синдром, гіпогамглобулінемія та бактеріальні інфекції (> 2 на рік).

Критерії діагностики млявої/тліючої мієломи%

- рівень парапротеїну в крові > 30 г/л *та/або*;
- плазмцитоз кісткового мозку $\geq 10\%$;
- відсутність кісткових уражень та будь-яких симптомів, пов'язаних з хворобою, насамперед, анемії, гіперкальціємії, ниркової недостатності.

Критерії діагностики моноклональної гамопатії неясного генезу (MGUS):

- рівень парапротеїну: IgG ≤ 30 г/л, IgA ≤ 20 г/л, BJ протеїн ≤ 1 г/24 год;
- $< 10\%$ плазматичних клітин у кістковому мозку;
- відсутність кісткових уражень та інших симптомів, пов'язаних з хворобою (анемія, гіперкальціємія, ниркова недостатність);
- відсутність клінічних та лабораторних ознак амілоїдозу чи хвороби відкладення легких ланцюгів імуноглобулінів.

СТАДІУВАННЯ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ

(B.Durie, S.Salmon, 1975)

Стадія	Критерії	Маса мієломних клітин $\times 10^{12}/\text{м}^2$
I	Сукупність наступних ознак: Рівень гемоглобіну > 100 г/л; Рівень кальцію сироватки - в межах N чи < 105 мг/л; На рентгенограмах нормальна кісткова структура або поодинокі вогнища ураження; Низький рівень М-протеїну: IgG < 50 г/л чи IgA < 30 г/л, чи легкі ланцюги Ig в сечі < 4 г/добу	$< 0,6$ (низька)
II	Показники вищі, ніж в I стадії, проте жоден з них не досягає значень, характерних для III стадії	$0,6-1,2$ (проміжна)
III	Хоча б одна з наступних ознак: Рівень гемоглобіну < 85 г/л; Рівень кальцію сироватки > 120 мг/л; Множинні ураження кісток (≥ 3 літичних вогнищ); Високий рівень М-протеїну: IgG > 70 г/л чи IgA > 50 г/л,	$> 1,2$ (висока)

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 цій системі активно впроваджується система стадіювання, розроблена міжнародною робочою групою (IMWG) з вивчення мієломи, в основі якої лежить визначення вмісту альбуміну та β_2 -мікроглобуліну в крові (P.R.Greipp et al, 2005).

Система стадіювання мієломної хвороби (ISS):

- стадія I: β_2 -мікроглобулін < 3,5 мг/л, альбумін \geq 35 г/л;
- стадія II: β_2 -мікроглобулін < 3,5 мг/л, альбумін < 35 г/л, або $3,5 \text{ мг/л} \leq \beta_2\text{-мікроглобулін} < 5,5 \text{ мг/л}$;
- стадія III: β_2 -мікроглобулін $\geq 5,5 \text{ мг/л}$.

Клінічна симптоматика ММ:

Картина крові:

- * нормохромна анемія;
- * підвищене ШОЕ;
- * гіперпротеїнемія з парапротеїнемією (М-градієнт у бетта- або гаммафракціях);
- * протеїнурія.
- * гіперкальціємія (20-40%).

Кістковий мозок:

- * Плазматичні клітини > 10%.

Ураження кісток -за рахунок високої активності остеокластів, що виділяють за допомогою цитокинів фактор, що призводить до літичного ушкодження кісток і вивільненню з них Са:

- * деструктивні зміни - у плоских костях і хребті (компресійні переломи);
- * рідко - у проксимальних відділах трубчастих кісток.

Больовий синдром:

- * Стиснення нервових закінчень або спинномозгового каналу зростаючою пухлиною;
- * Відкладення амилоїда (в 15%) у різних ділянках організму.

Вісцеральні ураження:

- * гепато- або спленомегалія - 5-13%;

В 50% це пов'язано зі специфічною мієломно-клітинною проліферацією, а в інших випадках або змішана мієломно -мієлоїдна або чисто мієлоїдна проліферація.

- * Високий рівень сироваткового ЛДГ.

Ураження нирок:

- * Мієломна нефропатія - прояв парапротеїнемії (20-25%).
- * Ниркова недостатність - 2 місце серед причин смерті при ММ (після інфекційних ускладнень).

Причина:

- Білок Бенс-Джонса ушкоджує каналцевий епітелій - розвивається склероз строми (висхідний нефросклероз).

- Гострі й хроничні інфекційні ураження сечевивідних шляхів і строми нирок.
- Гіперкальціємія.
- Гемодинамічні порушення, пов'язані з анемією.

Імунодефіцит:

- * Характерним симптомом ММ є різке зниження нормальних Ig.
- * Наростає гуморальний імунодефіцит.
- * Підвищується схильність до бактеріальних інфекцій з боку: дихальних, сечовивідних шляхів і носоглотки - прояв синдрому недостатності антитіл.

Терапія:

- * цитостатичні засоби (хіміопрепарати, променеве лікування);

- * кортикостероїдні й анаболічні гормони;
- * ортопедичні прийоми й хірургічні відновлювані операції;
- * лікувальна фізкультура;
- * комплекс заходів що до усування або запобігання метаболічних порушень й проявів вторинного імунodefіциту.

Показом до лікування є ознаки активної мієломи. Лікування проводиться відповідно до стадії хвороби та групи ризику, у зв'язку з чим необхідно розширювати спектр обстежень, що дає можливість більш точно визначати прогноз перебігу хвороби.

Стратегічним моментом для вибору лікувальної тактики є можливість застосування високодозової хіміотерапії (ВДХ) з наступною автотрансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин (АвТСГК, в основному – з периферичної крові), яка залишається методом вибору для пацієнтів молодшого віку. За кордоном (Північна Америка, країни Європи) віком, відповідно до якого визначається можливість проведення АвТСГК є 65 років. Таким чином, хворих, молодших 65 років, у яких немає протипоказів, слід розглядати кандидатами на проведення АвТСГК. Ефективність останньої значною мірою залежить від результату індукційного лікування, у зв'язку з чим, у хворих-кандидатів на АвТСГК слід старатись досягти максимально можливої елімінації пухлинного клону. Для пацієнтів, що не є кандидатами на ВДХ з наступною АвТСГК, основною метою індукційного лікування є досягнення часткової або повної ремісії.

Лікування вперше діагностованих хворих, що є кандидатами для проведення ВДХ з АвТСГК

Відповідно до рекомендацій ASCO-2008, основними сучасними опціями є комбінації дексаметазону з новими протимієломними препаратами (талідомід, бортезоміб). В Україні зареєстровано два з вищенаведених препаратів: талідомід та бортезоміб. Бортрезоміб, на відміну від талідоміду, не спричиняє підвищеної схильності до тромбозу глибоких вен, активний у хворих з несприятливим каріотипом (враховуючи цю обставину, при недослідженому каріотипі Б. має очевидну перевагу), високоефективний при нирковій недостатності, особливо при потребі досягнення швидкої відповіді на лікування. Обидвом препаратами властива транзиторна нейротоксичність.

Схема Бортрезоміб+Дексаметазон:

- бортрезоміб по 1,3 мг/м² в/в 1, 4, 8, 11 дні, 10 днів – перерва.
- дексаметазон по 40 мг: дні 1-4 (цикли 1-4), дні 9-12 (цикли 1-2).

Кількість циклів – 5, частота ремісії - до 80 %.

Підвищення частоти повної ремісії та скорочення тривалості індукційної терапії можна досягти додаванням до схеми на 4-й день пегільованого ліпосомального доксорубіцину 30 мг/м². Частота ремісії (повна+часткова) – близько 90 %.

Схема Талідомід +Дексаметазон:

- талідомід 100-200 мг/добу 1-28 дні
- дексаметазон 40 мг/добу 1,8,15,22 дні

Частота ремісії близько 60 % (повних ремісій 7,7 %)

У даної категорії пацієнтів не слід застосовувати алкілюючі препарати (особливо мелфалан) у зв'язку з наступними труднощами при колекції стовбурових гемопоетичних клітин.

Мінімальний рівень лікувальної допомоги: при обмеженому забезпеченні бортрезомібом або талідомідом схемами терапії, які можна рекомендувати на сучасному етапі дотрансплантаційної підготовки, є:

- високі дози дексаметазону (40 мг 1-4, 9-12, 17-20 дні (чотири 28-денні цикли);
- схема VAD (вінкрестин 0,5 мг 1-4 дні у 24-годинній інфузії, доксорубіцин 9мг/м2 у 24-годинній інфузії, дексаметазон 40мг 1-4, 9-12, 17-20 дні).

Недоліки останньої схеми – порівняно невисокий рівень відповіді (до 50 %), незручна форма введення (цілодобова інфузія), вищий рівень токсичності, у зв'язку з чим більшість країн обмежує сферу її застосування.

Лікування вперше діагностованих хворих, що не є кандидатами для проведення ВДХ з АвТСГК

Для хворих молодших 65 років, яким не планується проведення високодозової хіміотерапії з автотрансплантацією кісткового мозку, та старших пацієнтів найвищу частоту ремісії можна досягнути також при доповненні традиційної схеми МР одним з нових препаратів – бортезомібом або талідомідом.

Схема VMP (кожні 6 тижнів):

Цикли 1-4

- бортезоміб $1,3 \text{ мг/м}^2$ в/в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 дні кожного циклу;
- мелфалан 9 мг/м^2 1-4 дні кожного циклу;
- преднізолон 60 мг/м^2 1-4 дні кожного циклу.

Оцінка відповіді, при необхідності цикли 5-9:

- бортезоміб $1,3 \text{ мг/м}^2$ в/в 1, 8, 22, 29 дні кожного циклу;
- мелфалан 9 мг/м^2 ;
- преднізолон 60 мг/м^2 в 1-4 дні кожного циклу.

Частота ремісії – понад 71 %, **частота повної ремісії -30 %**.

Схема МРТ (кожні 6 тижнів):

- мелфалан 9 мг/м^2 1-4 дні кожного циклу;
- преднізолон 60 мг/м^2 1-4 дні кожного циклу;
- талідомід 100-200 мг- 1-28 дні.

Частота ремісії - 42-70 %, однак **частота повної ремісії вдвічі менша (6-15 %)**.

Вимоги до допоміжного лікування. Може застосовуватись при кожній схемі лікування ММ в залежності від клінічних проявів хвороби.

1. Медикаменти, що гальмують резорбцію кісток: золедроновна кислота (4 мг кожні 28-30 днів), памідронова кислота (90 мг кожні 28-30 днів раз), клодронова кислота (1600мг, кожні 28-30 днів). Тривалість лікування – до 2 років.

2. Медикаменти, що стимулюють еритропоез: еритропоетин 10 тис. МО тричі на тиждень або 30-40 тис. МО 1 раз на тиждень, тривалість лікування – щонайменше 3-4 тижні

3. Плазмаферез застосовують при гіпервіскозному синдромі і кровоточивості при гіперпротеїнемії > 130-140 г/л. Показом для плазмаферезу є також ниркова недостатність.

4. Локальна радіотерапія

5. Вертебропластика

6. З метою зменшення больового синдрому показане застосування неопіоїдних анагетиків (ацетамінофен), натуральних та синтетичних опіоїдів. **Застосування нестероїдних протизапальних препаратів обмежене у зв'язку з високою частотою гастритів та пошкодження нирок. Одним з нових методів лікування хронічного болю є застосування трансдермальної системи фентанілу.**

Негоджкінські лімфоми (НГЛ; non-Hodgkin's lymphomas) — це солідні пухлини, що походять з лімфоїдної тканини, найчастіше – з лімфатичних вузлів, в основі яких лежить злоякісна клональна трансформація В-, Т- чи НК-клітин на різних стадіях їх диференціації. Особливостями НГЛ, що об'єднують цілу низку лімфоїдних пухлин різного ступеня злоякісності (grade), є надзвичайна різноманітність їх локалізації та поширення, характеру клінічного перебігу, чутливості до лікування та прогнозу.

Сучасна класифікація лімфоїдних пухлин є новим етапом логічного вдосконалення REAL-класифікації (1994) та класифікації ВООЗ (2001).

ВООЗ класифікація зрілих В-, Т- та НК-клітинних пухлин (2008)

Зрілі В-клітинні пухлини

Хронічна лімфоцитарна лейкемія/лімфома з малих лімфоцитів

В-клітинна пролімфоцитарна лейкемія

Селезінкова лімфома маргінальної зони

Волосатоклітинна лейкемія
 Селезінкова лімфома/лейкемія, некласифікована
 Лімфоплазмоцитарна лімфома
 Макроглобулінемія Вальденстрема
 Хвороби важких ланцюгів
 Плазмоклітинна мієлома
 Солітарна кісткова плазмоцитома
 Позакісткова плазмоцитома
 Екстранодальна слизово-асоційована лімфома (MALT) маргінальної зони
 Вузлова лімфома маргінальної зони
 Фолікулярна лімфома
 Первинна шкірна лімфома з фолікулярних центрів
 Лімфома мантийної зони
 Дифузна лімфома з великих В-клітин
 Збагачена Т-клітинами/гістіоцитами
 Первинна ЦНС
 Первинна шкірна, стеговий тип
 Дифузна лімфома з великих В-клітин, асоційована з хронічним запаленням
 Лімфоматозний гранульоматоз
 Первинна медіастинальна (тимічна) лімфома з великих В-клітин
 Інтравакулярна лімфома з великих В-клітин
 ALK+ лімфома з великих В-клітин
 Плазмобластна лімфома
 Лімфома з великих В-клітин, що походить з HHV8-асоційованої мультицентричної
 хвороби Кастлмана
 Первинна випітна лімфома
 Лімфома Беркіта
 Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною
 лімфомою з великих В-клітин та лімфомою Беркіта
 Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною
 лімфомою з великих В-клітин та класичною лімфомою Годжкіна

Зрілі Т-клітинні та NK-клітинні пухлини

Т-клітинна пролімфоцитарна лейкемія
 Т-клітинна лейкемія з великих гранулярних лімфоцитів
 Агресивна NK-клітинна лейкемія
 Системне EBV+ Т-лімфопроліферативне захворювання дитячого віку
Hydroa vaccineforme-like лімфома
 Т-клітинна лімфома/лейкемія дорослих
 Екстранодальна NK/Т-клітинна лімфома назального типу
 Асоційована з ентеропатією Т-клітинна лімфома
 Печінково-селезінкова Т-клітинна лімфома
 Підшкірна паннікулітоподібна Т-клітинна лімфома
 Грибовидний мікоз
 Синдром Сезарі
 Первинні шкірні CD30+ Т-лімфопроліферативні захворювання
 Лімфоматозний папулез
 Первинна шкірна анапластична лімфома з великих клітин
 Первинна шкірна гама-дельта Т-клітинна лімфома
 Периферичні Т-клітинні лімфоми, неспецифікована
 Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома
 Анапластична ALK+ лімфома з великих клітин

Клініка

Скарги: найхарактернішою першою скаргою хворих на НГЛ є збільшення одного чи декількох лімфатичних вузлів, в одній чи декількох ділянках, частіше периферичних. Збільшені лімфатичні вузли звичайно є неболючими, щільноеластичними, дискретними, які з часом можуть поєднуватись у конгломерати. Можлива наявність так званих системних інтоксикаційних (В-) симптомів, до яких належать прогресуюча втрата ваги з наростаючою загальною слабкістю, профузне пітіння та невмотивоване підвищення температури тіла.

Огляд хворого: окрім збільшення периферичних лімфовузлів при НГЛ нерідко виявляють поєднане чи ізольоване збільшення внутрішньочеревних та заочеревинних лімфатичних мас, ураження селезінки, лімфовузлів середостіння та кільця Вальдеєра. Серед нелімфоїдних органів найчастіше при НГЛ уражаються печінка і кістковий мозок, шлунково-кишковий тракт, рідше - центральна нервова система, щитоподібна залоза, м'які тканини, геніталії, очі та орбіта, шкірні покриви, кістки, грудна залоза, легені. Слід пам'ятати про групу слизовоасоційованих (MALT) лімфом, що належать здебільшого до низького ступеня злоякісності і можуть локально вражати різноманітні екстранодальні ділянки (найчастіше — шлунок, кишківник, слинні та слюзові залози) без змін з боку лімфатичних вузлів, периферичної крові та кісткового мозку.

Діагноз НГЛ повинен розглядатися як ймовірний за наявності відносного та абсолютного лімфоцитозу в периферичній крові, синдрому верхньої порожнистої вени, гострої компресії спинного мозку, вузлуватих пухлиноподібних шкірних утворів, за наявності екзофтальму, затруднення носового дихання з погіршенням слуху, збільшення яєчка, селезінки та/або печінки, ексудативного плевриту, невмотивованого асцити чи набряку нижньої кінцівки, порушень з боку центральної нервової системи.

Діагностика

Діагностика НГЛ базується на **гістологічному та імуногістохімічному аналізі** адекватно отриманого матеріалу, свіжозамороженого чи фіксованого у формаліні, шляхом **ексцизійної** біопсії лімфатичного утвору. Застосування голкової біопсії чи трепанобіопсії допускається лише в ургентних ситуаціях чи у випадках, що не підлягають радикальному лікуванню.

Після встановлення діагнозу та верифікації варіанту НГЛ виконується низка обстежень для встановлення групи прогностичного ризику, що має вирішальне значення для обрання тактики та схем лікування. До таких обстежень належить, насамперед, процедури стадіювання захворювання.

Стадії захворювання

Клінічне стадіювання (CS) НГЛ, що враховує, насамперед, розповсюдження процесу по обидва боки діафрагми та наявність чи відсутність системних симптомів, проводиться за системою Ann-Arbor, модифікованою у Cotswolds в 1989 році. Клінічне стадіювання, окрім об'єктивного огляду хворого, базується на виконанні наступних процедур:

- рентгенологічне дослідження органів грудної клітки;
- комп'ютерна томографія (КТ) ± позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) грудної клітки, живота і тазу*;
- трепанобіопсія кісткового мозку з подальшим гістологічним дослідженням.

*В разі неможливості проведення на певному відрізку часу – ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини, тазу та заочеревинного простору.

СИСТЕМА СТАДІЮВАННЯ ЛІМФОМ Ann-Arbor

Стадія I Ураження одного регіону лімфатичних вузлів або органів (таких як селезінка, тимус, кільце Вальдеєра)

Стадія II Ураження двох чи більше регіонів лімфовузлів по одну сторону діафрагми (при цьому середостіння та лімфовузли воріт вважаються окремими локусами). Кількість локусів уражень індексується (приклад - II₂)

Стадія III Ураження регіонів лімфатичних вузлів або органів по обидва боки діафрагми:

III₁: 3 чи без лімфатичних вузлів у воротах селезінки, печінки, портальних чи черевних

III₂: 3 парааортальними, здухвинними та мезентеріальними лімфатичними вузлами

Стадія IV Множинні екстранодальні локуси або комбінація збільшених лімфатичних вузлів з екстранодальним ураженням, не визначена в п.Е:

А: Без системних інтоксикаційних симптомів

В: Гарячка, профузне пітіння, прогресуюча втрата ваги

Х: Bulky disease: >1/3 поперечного розміру середостіння

або >10 см в діаметрі лімфатичного ураження

Е: Ураження одинокого екстранодального локусу, ізолюваного або дотичного до певного лімфатичного вузла

Лікування лімфоми

Основним методом лікування лімфом є поліхіміотерапія та імунотерапія. Для різних варіантів лімфом можуть бути використані різні за своєю інтенсивністю схеми лікування. Всі агресивні варіанти лімфом повинні спочатку лікуватися з використанням більш високих доз цитостатичних препаратів, включаючи метод трансплантації кісткового мозку. Трансплантація кісткового мозку не є сьогодні терапією «порятунку», а займає своє місце в програмі лікування лімфом і повинна виконуватися на певному етапі.

РЕЖИМИ ТЕРАПІЇ:

R-COP

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в крапельно день 0;

Вінкрестин 2 мг в/в в 1-ий день;

Циклофосфамід 400 мг/м² в/в 1-5 дні;

Преднізолон 100 per os 1-5 дні.

Кожні 2-3 тижні

R-CHOP

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в крапельно день 0;

Доксорубіцин 50 мг/м² в/в 1-ий день;

Вінкрестин 2 мг в/в в 1-ий день;

Циклофосфамід 750 мг/м² в/в 1-ий день;

Преднізолон 100 per os 1-5 дні.

Кожні 2-3 тижні

FR

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в крапельно день 0;

Флударабін 25 мг/м² в/в 1-5 дні.

Кожні 4 тижні

Питання для самоконтролю:

- питання етіології та патогенезу парапротеїнемічних гемобластозів (мієломної хвороби, макроглобулінемії Вальденстремма); Ходжкінських та неходжкінських лімфом
- варіанти клінічного перебігу мієломної хвороби, Ходжкінських та неходжкінських лімфом, макроглобулінемії Вальденстремма, основні клінічні синдроми, стадії, цитологічну картину, біохімічні синдроми, ускладнення;
- особливості діагностики, диференційної діагностики, діагностичні можливості додаткових методів дослідження, прогноз при парапротеїнемічних гемобластозах та Ходжкінських і неходжкінських лімфомах
- принципи лікування, клінічну фармакологію препаратів, що використовуються для лікування мієломної хвороби, Ходжкінських та неходжкінських лімфом, принципи профілактики, МСЕ, диспансеризації хворих з мієломною хворобою.

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.