



# Гострі і хронічні лейкемії

Полтавський державний медичний університет

# План лекції:

- **Гострі лейкемії:** етіологія, патогенез, класифікація, клінічні симптоми і синдроми, діагностика, принципи лікування;
- **Хронічний мієлолейкоз:** етіологія, патогенез, класифікація, клінічні симптоми і синдроми, діагностика, принципи лікування;
- **Хронічний лімфолейкоз:** етіологія, патогенез, класифікація, клінічні симптоми і синдроми, діагностика, принципи лікування;

# Лейкемії



**Гострі**



**Хронічні**



(в залежності від морфоцитохімічних особливостей субстратних клітин, але **не** за тривалістю перебігу)

## Субстрат

**Бластні  
клітини**

**Морфологічно  
зрілі та  
елементи, що  
дозрівають**

**LA** – гетерогенна група пухлинних захворювань крові (гемобластозів), які характеризуються:

- первинним ураженням кісткового мозку морфологічно незрілими кровотворними (бластними) клітинами з витісненням ними нормальних елементів гемопоєзу;
- інфільтрацією бластними клітинами різних тканин і органів.

### **Субстрат пухлини**

- клон з однієї кровотворної клітини, яка піддалась мутації (рання або коммітована клітина–попередниця)



# ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ЛА – 3% новоутворень.

Захворюваність – 5 на 100 тис. населення.

Дорослі : діти = 4 : 1

ГМЛ : ГЛЛ = 6 : 1

80-90% випадків у дітей – ГЛЛ

у 80% хворих після 40 років - ГМЛ

# ЕТІОЛОГІЯ

- 1. Мутації в генетичному апараті  
кровотворної клітини – хромосомні аберації  
(транслокації, делеції, інверсії).**
- 2. Віруси:**
  - РНК-ретровіруси – в лейкозних клітинах  
виявляється РНК-залежна  
ДНК-полімераза), в нормі – відсутня;**
  - Т-клітинний лейкоз /лімфома  
HTLV-1 вірус (Японія, жителі Карибського  
басейну);**
  - вірус Епштейн-Барра – причина лімфоми  
Беркідта, В-клітинних ГЛЛ, лімфом.**
- 3. Іонізуюча радіація.**

# Етіологія

**4.** Паління – **10%** усіх LA, тах. ризик при стажі  $\geq 10$  років.

Особливо у осіб  $> 60$  років.

**20%** ГМЛ – наслідок паління

У Британії паління – причина

**200 випадків** захворювання на рік.

(The British Journal of Cancer, 1999;  
J.P.Greer, M.C.Kinney, 1993; D.A.Scheinberg et al., 1997)

**5.** Хімічні речовини  
(бензол  $\rightarrow$  лейкемогенний ефект).

**6.** Трансформація пухлинних захворювань  
ГЛЛ  $\rightarrow$  ГМЛ (13%)  
під час прийому етопозиду і теніпозиду.

# КЛАСИФІКАЦІЯ

## Гострих лейкозів і їх морфоцитохімічні особливості

Морфоцитохімічна форма (ВООЗ, 1976)

Основні цитохімічні показники або тести

Варіанти ГЛ по FAB-класифікації (1976)

### ЛІМФОБЛАСТНІ

Лімфобластні (у дітей)

PAS-позитивна

L<sub>1</sub> – малі розміри клітин

Лімфобластні (у дорослих)

PAS-позитивна

L<sub>2</sub> – з крупними клітинами

Плазмобластні

Виявляється моноклонова гаммапатія (М-градієнт)

L<sub>3</sub> – бласти типу клітин при лімфомі Беркїтта



| Морфоцитохімічна форма (ВООЗ, 1976) | Основні цитохімічні показники або тести     | Варіанти ГЛ по FAB-класифікації (1976)                                                                                                                             |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>НЕЛІМФОБЛАСТНІ</b>               |                                             |                                                                                                                                                                    |
| Недиференційований лейкоз           | Усі реакції негативні                       | M <sub>0</sub> – недиференційовані бласти                                                                                                                          |
| Мієлобластний                       | Висока пероксидаза, ліпіди, кисла фосфатаза | <p>M<sub>1</sub> – гострий мієлобластний лейкоз без ознак дозрівання бластів</p> <p>M<sub>2</sub> – гострий мієлобластний лейкоз з ознаками дозрівання бластів</p> |

| Морфоцитохімічна форма (ВООЗ, 1976) | Основні цитохімічні показники або тести                     | Варіанти ГЛ по FAB-класифікації (1976) |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>НЕЛІМФОБЛАСТНІ</b>               |                                                             |                                        |
| Промієлоцитарний                    | Висока пероксидаза, ліпіди, кисла фосфатаза                 | M <sub>3</sub> – промієлоцитарний      |
| Мієломонобластний                   | Пероксидаза                                                 | M <sub>4</sub> – мієломонобластний     |
| Монобластний                        | Естераза                                                    | M <sub>5</sub> – монобластний          |
| Еритробластний (еритромієлоз)       | PAS (в еритроцитах), пероксидаза, естераза – слабо виражені | M <sub>6</sub> – еритробластний        |
| Мегакаріобластний                   | Антиген VIII фактору                                        | M <sub>7</sub> – мегакаріобластний     |

# Полісимптомність клінічних проявів LA

## Синдроми:

1. **Анемічний (70-80%)** – ранній, при усіх варіантах LA.
2. **Виразково-некротичний** – виразки слизових оболонок порожнини рота, ясен, мигдалин (при мієлоїдних варіантах).
3. **Проліферативний (інфільтрація) (50%)** – гепато- і спленомегалія, лімфаденопатія, лейкемізація шкіри та внутрішніх органів.
4. **Геморагічний (50%)**  
– від петехій до генералізації.

# Полісимптомність клінічних проявів LA

## Синдроми:

- 5. Інтоксикаційний** – гіпертермія, слабкість, астенія (при усіх варіантах LA).
- 6. Оссалгії і артралгії** трубчастих і плоских кісток (10%)  
– при мієлоїдних варіантах.
- 7. Синдром імунодефіциту** (10%) – сепсис, пневмонія.
- 8. Маски соматичних захворювань** в атипових варіантах (25%):
  - гемоліз;
  - ураження нирок;
  - міокардіодистрофія.

# **КЛІНІЧНА КАРТИНА**

- 1. Немотивована гіпертермія.**
- 2. Виражена слабкість.**
- 3. Інтоксикація**
- 4. Кровоточивість**
- 5. Тяжкі інфекції**
- 6. Стенокардія, порушення ритму (на фоні анемізації) – у осіб похилого віку**



# ОБ'ЄКТИВНІ СИМПТОМИ

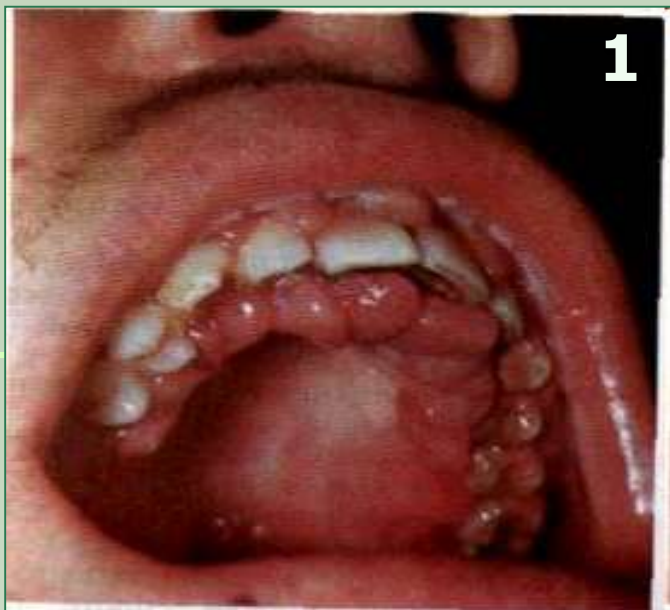
1. ↑ печінки, селезінки, л/вузлів – ГЛЛ
2. Гіперплазія ясен – ГММЛ, ГМонЛ
3. Лейкеміди (багряно-синюшні ущільнення, вузлики у шкірі) – ГЛЛ, ГММЛ, ГМонЛ
4. Геморагічний синдром – ГМЛ, ГПЛ
5. Артралгії, оссалгії – ГМЛ, ГЛЛ
6. Неврологічна симптоматика (нейролейкоз): менінгеальні знаки, парез нижніх кінцівок (ГЛЛ, ГМонЛ, ГММЛ, гіперлейкоцитоз  $\uparrow 100 \times 10^9/\text{л}$  - ГМЛ)

# Особливості клінічного перебігу ГМЛ і ГММЛ

- інтоксикація
- висока лихоманка
- геморагічний синдром
- гіперплазія ясен і мигдалин
- тяжкі інфекційні ускладнення
- лейкеміди

## ГПЛ

- виражений геморагічний синдром (дебют з ДВЗ-синдрому: гострий і підгострий варіанти)
- кровотечі: маткові і носові
- геморагії у місцях травм



2



1. гіперплазія ясен при LA;
2. геморагічний синдром;
3. лейкеміди

# **Особливості клінічного перебігу**

## **ГМонЛ**

- **гепатомегалія**
- **лімфаденопатія**
- **геморагії**

## **Гострий еритромієлоз**

- **гіперхромна анемія**
- **ретикулоцити – N**
- **гіпербілірубінемія**  
**(за рахунок непрямой фракції)**

# Екстрамедулярні ураження

- Лейкеміди шкіри
- Легені
- Сітківка
- Кишечник
- Ясна
- Серцевий м'яз
- Яєчка
- Яєчники

ГМЛ – гранулоцитарна саркома (раніше – хлорома) – немає бластної інфільтрації кісткового мозку дебют – з ураження тканин.

При своєчасній терапії – **ЕМУ:**

- як відображення пухлинної прогресії;
- розвиток резистентності;
- при запущених формах (в момент діагностики).

# Принципи діагностики LA

1. Морфологічне дослідження: клітини крові, кісткового мозку.
2. Цитохімічний аналіз: бластних клітин кісткового мозку.
3. Імунофенотипування. На поверхні і в цитоплазмі клітин > 300 білків-антигенів (**CD**) – кластери диференціювання:
  - підтвердження діагнозу (M0, M7 – обов'язково)
  - постановка діагнозу при сумнівних морфологічних і цитохімічних варіантах
  - діагностика біфенотипових ГЛ
  - виявлення аберрантної антигенної експресії при повній ремісії (мінімальна резидуальна хвороба)
  - розподіл ГЛ на прогностичні групи



# Принципи діагностики ЛА

- Цитогенетичний аналіз.

90% хворих – генетичні поломки



- **«Золотий стандарт» діагностики і прогнозування ГЛ**

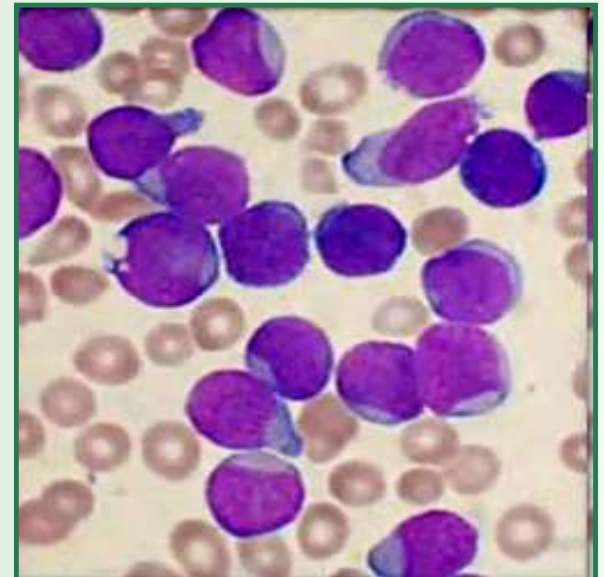
- При ГЛЛ наявність  $t(9;22)$  з утворенням химерного гену  $bcr-abl$  – несприятливий прогноз (у 30% дорослих пацієнтів)
- При ГМЛ -  $t(15;17)$ ,  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$  – сприятливий прогноз
- При ГМЛ –  $del(5q)$ ,  $del(7q)$ ,  $inv(3)$  – несприятливий прогноз

# ГЕМОГРАМА :

- Трьохпаросткова цитопенія або анемія або лейкопенія / лейкоцитоз.
- Бластні клітини:
  - не визначаються або 90-95% (hiatus leucaemicus)

# МІЄЛОГРАМА :

- Бласти > 20%.



Міністерство охорони здоров'я України

КП «Полтавська обласна клінічна лікарня  
ім. М.В. Скліфосовського ПОР»  
Клініко-діагностична лабораторія

МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ  
Форма № 224/о  
Затверджена наказом МОЗ України  
04.01.2001 р. № 1

218 КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ № 1000  
" 01 02 2019 р.  
(дата взяття матеріалу)

Прізвище, ім'я, по батькові

Заклад

Медична карта №

Клінічний діагноз (профогноз)

Відділення

Вік

| Найменування показників              |                | Результат |
|--------------------------------------|----------------|-----------|
| Гемоглобін                           | ч              |           |
|                                      | ж              |           |
| Еритроцити                           | ч              |           |
|                                      | ж              |           |
| Кольоровий показник                  |                |           |
| Ретикулоцити                         |                |           |
| Тромбоцити                           |                |           |
| Лейкоцити                            |                |           |
| Швидкість осідання еритроцитів (ШОС) | ч              |           |
|                                      | ж              | 64        |
| Нейтрофіли                           | Міелоцити      | 5%        |
|                                      | Метаміелоцити  | 5%        |
|                                      | Паличкоядерні  | 3%        |
|                                      | Сегментоядерні | 13%       |
| Еозинофіли                           |                | 0%        |
| Базофіли                             |                | 0%        |
| Лімфоцити                            |                | 68%       |
| Моноцити                             |                | 13%       |
| Плазматичні клітини                  |                | 0%        |

ПОКЛ КДЛ MINDRAY 5150

ID проби: 218  
Режим: WB-CBC+DIFF  
ID пацієнта:  
Времія аналізу: 01/02/2019 09:56  
Параметр Результат Ед изм  
WBC H 0.71 10<sup>9</sup>/L  
Neu# H 0.14 10<sup>9</sup>/L  
Lym# H 0.34 10<sup>9</sup>/L  
Mon# H 0.23 10<sup>9</sup>/L  
Eos# H 0.00 10<sup>9</sup>/L  
Bas# H 0.00 10<sup>9</sup>/L  
Neu% H 19.9 %  
Lym% H 46.8 %  
Mon% H 32.0 %  
Eos% H 0.0 %  
Bas% H 1.3 %  
RBC H 0.98 10<sup>12</sup>/L  
HGB H 83 g/L  
HCT H 19.5 %  
MCV 98.1 fL  
MCH 31.9 pg  
MCHC 325 g/L  
RDW-CV 17.0 %  
RDW-SD 57.1 fL  
PCT H 28 10<sup>9</sup>/L  
MPV 10.4 fL  
PDW 17.3 %  
PCT H 0.029 %  
P-LCC H 10 10<sup>9</sup>/L  
P-LCR 34.5 %

Сообщ о WBC

Незрелая клетка?  
Лейкопения  
Нейтропения  
Лимфопения  
Панцитопения

Сообщ о RBC

Анемия

Міністерство охорони здоров'я України  
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня  
ім. М.В. Скліфосовського ПОР»  
Клініко-діагностична лабораторія

МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ  
Форма № 224/о  
Затверджена наказом МОЗ України  
04.01.2001 р. № 1

КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ № 21  
« 21 » 01 20 20  
(дата взяття матеріалу)

Прізвище, ім'я, по батькові

Вік 57

Заклад

Відділення

Медична карта № 1260

Клінічний діагноз (профогляд)

| Найменування показників              |                | Результат |
|--------------------------------------|----------------|-----------|
| Гемоглобін                           | ч              |           |
|                                      | ж              |           |
| Еритроцити                           | ч              |           |
|                                      | ж              |           |
| Кольоровий показник                  |                |           |
| Ретикулоцити                         |                |           |
| Тромбоцити                           |                |           |
| Лейкоцити                            |                |           |
| Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) | ч              | 68        |
|                                      | ж              |           |
| Нейтрофіли                           | Міелоцити      | 01        |
|                                      | Метаміелоцити  | 04        |
|                                      | Паличкоподібні | 4         |
|                                      | Сегментоядерні | 89        |
| Еозинофіли                           |                | 01        |
| Базофіли                             |                | 01        |
| Лімфоцити                            |                | 57        |
| Моноцити                             |                | 21        |
| Плазматичні клітини                  |                | 01        |

ПОКЛ КДЛ MINDRAY 5150

|               |   |            |                     |             |
|---------------|---|------------|---------------------|-------------|
| ID пробы      |   |            |                     | 117         |
| Режим         |   |            |                     | WB-CBC+DIFF |
| ID пациента   |   |            |                     |             |
| Время анализа |   | 21/01/2020 | 11:34               |             |
| Параметр      |   | Результат  | Ед. изм.            |             |
| WBC           | B | 60.48      | 10 <sup>9</sup> /L  |             |
| Neu#          | B | 20.23      | 10 <sup>9</sup> /L  |             |
| Lym#          | B | 29.35      | 10 <sup>9</sup> /L  |             |
| Mon#          | B | 0.01       | 10 <sup>9</sup> /L  |             |
| Eos#          | H | 1.37       | 10 <sup>9</sup> /L  |             |
| Bas#          | B | 33.5       | %                   |             |
| Neu%          | H | 15.7       | %                   |             |
| Lym%          | B | 48.6       | %                   |             |
| Mon%          | H | 0.0        | %                   |             |
| Eos%          | B | 2.2        | %                   |             |
| Bas%          | H | 3.12       | 10 <sup>12</sup> /L |             |
| RBC           | H | 90         | g/L                 |             |
| HGB           | H | 29.0       | %                   |             |
| HCT           |   | 92.9       | PL                  |             |
| MCH           |   | 28.8       | pg                  |             |
| MCHC          | H | 310        | g/L                 |             |
| RDW-CV        | B | 18.2       | %                   |             |
| RDW-SD        | B | 59.4       | fL                  |             |
| PLT           | H | 59         | 10 <sup>9</sup> /L  |             |
| MPV           |   | 9.3        | fL                  |             |
| PDW           |   | 15.3       | fL                  |             |
| PCT           | H | 0.055      | %                   |             |
| P-LCC         | H | 19         | 10 <sup>9</sup> /L  |             |
| P-LCR         |   | 31.8       | %                   |             |

Сообщ о WBC

Незрелая клетка?  
Лейкоцитоз  
Нейтрофилия  
Лимфоцитоз  
Моноцитоз  
Базофилия

Сообщ о RBC

Анемия  
Пат./помеха HGB?

Сообщ о PLT

Патол. распределение PLT  
Тромбопения

Міністерство охорони здоров'я України  
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня  
ім. М.В. Скліфосовського ПОР»  
Клініко-діагностична лабораторія

МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ  
Форми № 24/а  
Затверджено наказом МОЗ України  
04.01.2001 р. № 1

# КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ № 323

« 18 » 01 20 18  
(дата кошти матеріалу)

Прізвище, ім'я, по батькові

Вік 49

Заказ

Відділення

Медична карта № 958

Клінічний діагноз (профогноз)

| Найменування показників              |                | Результат |
|--------------------------------------|----------------|-----------|
| Гемоглобін                           | г              |           |
|                                      | ж              |           |
| Еритроцити                           | г              |           |
|                                      | ж              |           |
| Кольоровий показник                  |                |           |
| Регікулоцити                         |                |           |
| Тромбоцити                           |                |           |
| Лейкоцити                            |                |           |
| Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) | г              |           |
|                                      | ж              | 36        |
| Нейтрофіли                           | Міелоцити      | 01        |
|                                      | Метаміелоцити  | 01        |
|                                      | Палічківдерні  | 346       |
|                                      | Сегментівдерні | 346       |
| Еозинофіли                           |                | 01        |
| Базофіли                             |                | 01        |
| Лімфоцити                            |                | 01        |
| Моноцити                             |                | 01        |
| Плазматичні клітини                  |                | 01        |

ПОКЛ КДЛ MINDRAY 5150

|               |                  |                     |  |     |
|---------------|------------------|---------------------|--|-----|
| ID проби:     | WB-CBC+DIFF      |                     |  | 121 |
| Режим         |                  |                     |  |     |
| ID пациента   |                  |                     |  |     |
| Время анализа | 18/01/2018 00:46 |                     |  |     |
| Параметр      | Результат        | Ед. изм.            |  |     |
| WBC           | H 0.49           | 10 <sup>9</sup> /L  |  |     |
| Neu#          | H 0.13           | 10 <sup>9</sup> /L  |  |     |
| Lym#          | H 0.36           | 10 <sup>9</sup> /L  |  |     |
| Mon#          | H 0.00           | 10 <sup>9</sup> /L  |  |     |
| Eos#          | H 0.00           | 10 <sup>9</sup> /L  |  |     |
| Bas#          | 0.00             | 10 <sup>9</sup> /L  |  |     |
| Neu%          | H 25.3           | %                   |  |     |
| Lym%          | B 72.6           | %                   |  |     |
| Mon%          | H 0.5            | %                   |  |     |
| Eos%          | 1.4              | %                   |  |     |
| Bas%          | 0.2              | %                   |  |     |
| RBC           | H 1.50           | 10 <sup>12</sup> /L |  |     |
| RSB           | H 47             | g/L                 |  |     |
| HCT           | H 14.4           | %                   |  |     |
| MCV           | 96.4             | fL                  |  |     |
| MCH           | 31.4             | pg                  |  |     |
| MCHC          | 326              | g/L                 |  |     |
| RDW-CV        | 14.3             | %                   |  |     |
| RDW-SD        | 45.7             | fL                  |  |     |
| PLT           | H 31             | 10 <sup>9</sup> /L  |  |     |
| MPV           | 7.4              | L                   |  |     |
| PDW           | 15.8             | %                   |  |     |
| PCT           | H 0.023          | %                   |  |     |
| P-LCC         | H 4              | 10 <sup>9</sup> /L  |  |     |
| P-LCR         | 12.4             | %                   |  |     |

Сообщ о WBC

Лейкопения  
Нейтропения  
Лимфопения  
Панцитопения

Сообщ о RBC

Анемия

Сообщ о PLT

Тромбопения



Міністерство охорони здоров'я України  
Д. «Полтавська обласна клінічна лікарня  
і. М.В. Скліфосовського ПОР»  
Клініко-діагностична лабораторія

Код форми за ЗКУД  
Код закладу за ЗЕПО

МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ  
Форма № 224/о  
Затверджена наказом МОЗ України  
04.01.2001 р. № 1

КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ № 172  
" 5 " 02 2019 Р.

Прізвище, ім'я, по батькові: ГЕНАБ Вік: 75  
Заклад: 2633 Відділення:  
Медична карта № 2633  
Клінічний діагноз (профогноз):

| Найменування показників              |                | Результат |
|--------------------------------------|----------------|-----------|
| Гемоглобін                           | ж              |           |
| Еритроцити                           | ж              |           |
| Кольоровий показник                  |                |           |
| Ретикулоцити                         |                |           |
| Тромбоцити                           |                |           |
| Лейкоцити                            |                |           |
| Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) | ж              | 32        |
| Нейтрофіли                           | Міелоцити      |           |
|                                      | Метаміелоцити  |           |
|                                      | Паличкоядерні  | 27        |
|                                      | Сегментоядерні | 45        |
| Еозинофіли                           |                | 0%        |
| Базофіли                             |                | 0%        |
| Лімфоцити                            |                | 28        |
| Моноцити                             |                | 0%        |
| Плазматичні клітини                  |                |           |

ПОКЛ КДЛ MINDRAY 5150 172

ID проби: WB-CBC+DIFF

Режим: WB-CBC+DIFF

ID пацієнта: 05/02/2019 11:58

Время анализа: 05/02/2019 11:58

| Параметр | Результат | Ед. изм.            |
|----------|-----------|---------------------|
| WBC      | 11.72     | 10 <sup>9</sup> /L  |
| RBC      | 2.38      | 10 <sup>12</sup> /L |
| Hb       | 4.71      | 10 <sup>9</sup> /L  |
| Lymph    | 4.57      | 10 <sup>9</sup> /L  |
| Mon      | 0.00      | 10 <sup>9</sup> /L  |
| Eos      | 0.06      | 10 <sup>9</sup> /L  |
| Bas      | 20.3      | %                   |
| Neu      | 40.2      | %                   |
| Lymph    | 39.0      | %                   |
| Mon      | 0.0       | %                   |
| Eos      | 0.5       | %                   |
| Bas      | 2.60      | 10 <sup>12</sup> /L |
| RBC      | 81        | g/L                 |
| HGB      | 25.5      | %                   |
| HCT      | 97.9      | fl                  |
| MCV      | 31.3      | pg                  |
| MCH      | 319       | g/L                 |
| MCHC     | 24.8      | %                   |
| RDW-CV   | 86.5      | fl                  |
| RDW-SD   | 331       | 10 <sup>9</sup> /L  |
| PLT      | 12.4      | fl                  |
| MPV      | 16.4      | %                   |
| PDW      | 0.412     | %                   |
| PCT      | 145       | 10 <sup>9</sup> /L  |
| P-LCC    | 43.7      | %                   |
| P-LCR    |           |                     |

Сообщ о WBC  
Незрелая клетка?  
Лимфоцитоз  
Моноцитоз

Сообщ о RBC  
Патол. распределение RBC  
Анемия

Сообщ о PLT



Міністерство охорони здоров'я України  
Львівська обласна клінічна лікарня  
№ 1. Сєліфосовського ПОР»  
К...: діагностична лабораторія . MS

МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ  
Форма № 224/в  
Даттверджена наказом МОЗ України  
04.01.2001 р. № 1

КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ № 177  
" 16 " 9 20 15.  
(дата взяття матеріалу)

Прізвище, ім'я, по батькові  
Заклад Відділення Вік 54  
Медична карта № 000000000  
Клінічний діагноз (профогноз)

| Найменування показників              |                | Результат |
|--------------------------------------|----------------|-----------|
| Гемоглобін                           | г              |           |
| Еритроцити                           | г              |           |
| Кольоровий показник                  |                |           |
| Ретикулоцити                         |                |           |
| Тромбоцити                           |                |           |
| Лейкоцити                            |                |           |
| Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) | мм/г           | 21        |
| Нейтрофіли                           | Мієлоцити      | 0%        |
|                                      | Метамієлоцити  |           |
|                                      | Паличкоподібні |           |
|                                      | Сегментоядерні | 39%       |
| Еозинофіли                           |                | 6%        |
| Базофіли                             |                | 2%        |
| Лімфоцити                            |                | 40%       |
| Моноцити                             |                | 1%        |
| Плазматичні клітини                  |                | 0%        |

ПОКЛІДЯ MINDRAY 5150  
ID проби 118  
Режим WB-CBC+DIFF  
ID пацієнта  
Время анализа 10:12:56  
Параметр Результат Единица

|        |   |       |                     |
|--------|---|-------|---------------------|
| VBC    | H | 1.83  | 10 <sup>9</sup> /L  |
| MCV    | H | 0.66  | 10 <sup>9</sup> /L  |
| LYM    | H | 0.98  | 10 <sup>9</sup> /L  |
| MON    | H | 0.20  | 10 <sup>9</sup> /L  |
| EOS    | H | 0.00  | 10 <sup>9</sup> /L  |
| BAS    | H | 0.01  | 10 <sup>9</sup> /L  |
| NEU    | H | 35.6  | %                   |
| LYM    | H | 52.5  | %                   |
| MON    | H | 11.0  | %                   |
| EOS    | H | 0.2   | %                   |
| BAS    | H | 0.7   | %                   |
| RBC    | H | 3.62  | 10 <sup>12</sup> /L |
| HGB    | H | 93    | g/L                 |
| HCT    | H | 33.1  | %                   |
| MCV    | H | 84.4  | fL                  |
| MCH    | H | 23.8  | pg                  |
| MCHC   | H | 28.0  | g/L                 |
| RDW-CV | H | 15.8  | %                   |
| RDW-SD | H | 48.1  | fL                  |
| PLT    | H | 172   | 10 <sup>9</sup> /L  |
| MPV    | H | 11.2  | fL                  |
| PDW    | H | 15.7  | %                   |
| PCT    | H | 0.192 | %                   |
| P-LCC  | H | 70    | 10 <sup>9</sup> /L  |
| P-LCR  | H | 41.0  | %                   |

Сообщ о WBC  
Лейкопения  
Нейтропения

Сообщ о RBC

Сообщ о PLT

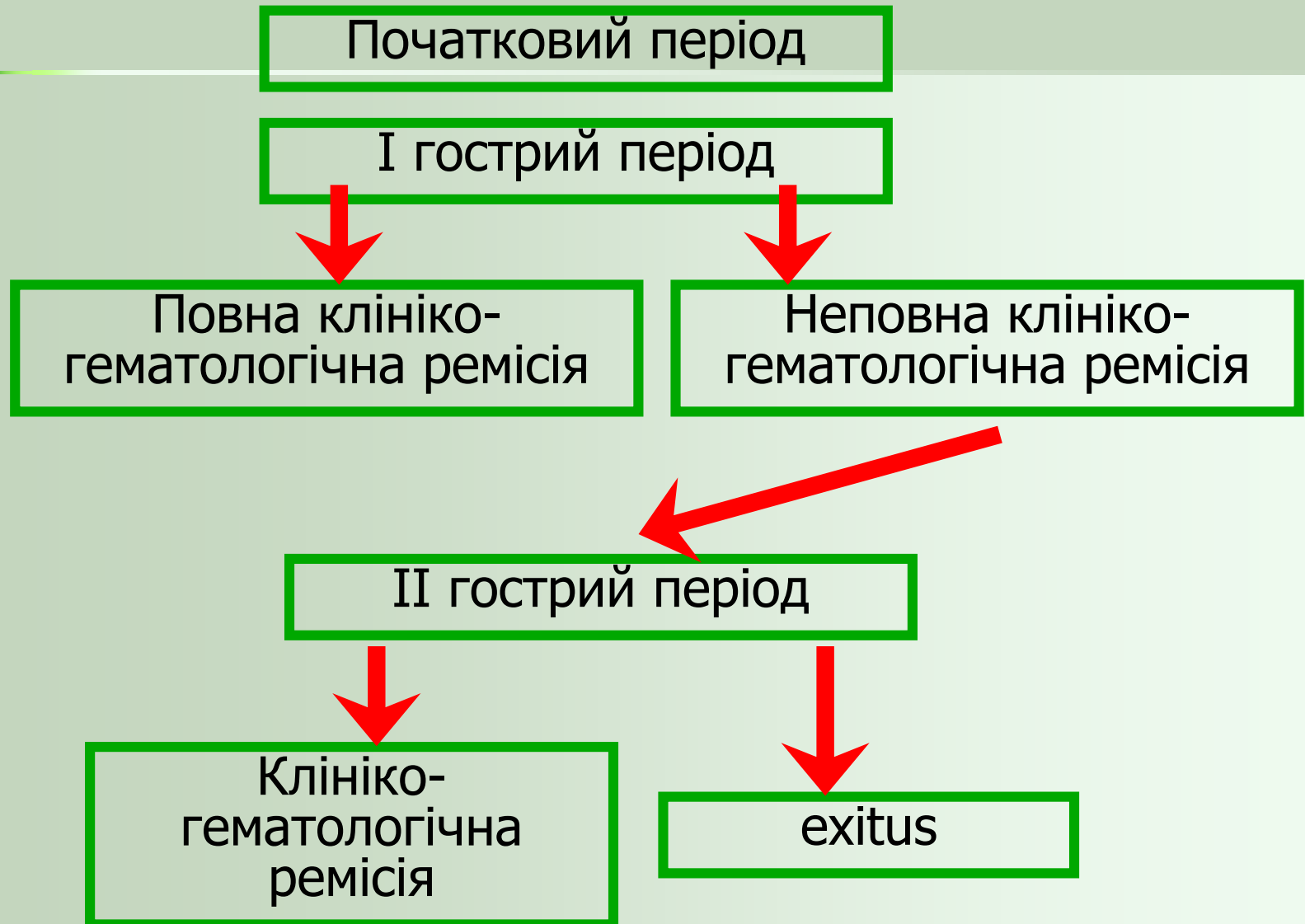
# Фактори несприятливого прогнозу ГЛЛ

- вік старше 35 років
- початковий лейкоцитоз  $> 30 \cdot 10^9/\text{л}$
- імунологічні варіанти:  
зрілий В, пре-Т, біфенотиповий, аберрантний
- чоловіча стать
- Ph-хромосома
- специфічне ураження ЦНС
- відсутність ремісії на 28-й день

# Несприятливі прогностичні фактори при ГМЛ

- вік старше 60 років;
- відсутність відповіді на індукційну ПХТ;
- високий лейкоцитоз (більше  $30 \times 10^9/\text{л}$ );
- високий рівень ЛДГ (більше 700 Од/л);
- трансформація мієлодиспластичного синдрому в ГМЛ;
- М4, М5, М6, М7 варіанти;
- тяжкий геморагічний синдром;
- нейролейкемія;
- несприятливі цитогенетичні аномалії

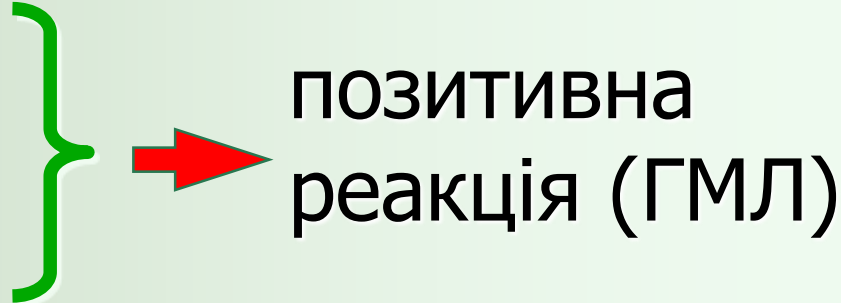
# КЛАСИФІКАЦІЯ LA по періодам



# Повна клініко-гематологічна ремісія

1. Мієлограма – бласти  $<5\%$ , ЛФ  $<30\%$ , співвідношення інших ростків - N, клітинність к/м  $> 20\%$ .
2. Гемограма: Hb  $\geq 120$  г/л (чол), 110 г/л (жін)  
нейтрофіли  $\geq 1,8 \cdot 10^9$ /л,  
тромбоцити  $\geq 100 \cdot 10^9$ /л,  
бласти – відсутні.
3. Відсутність позакістково-мозкових симптомів лейкемії (N розміри печінки, селезінки, лімфовузлів, відсутність нейролейкемії).

# Як відрізнити ГМЛ від ГЛЛ

1. Морфологія стернального пунктату
  2. Цитохімія  
мієлопероксидаза  
судан чорний В
  3. Імунофенотипування
    - **проточна цитометрія;**
    - **імуноцитохімія (виявлення лімфоїдних антигенів)**
  4. Цитогенетичне дослідження (поломки хромосом)
- 
- позитивна реакція (ГМЛ)



# Цитогенетичні порушення

| ГЛЛ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ГМЛ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Транслокація t (9; 22)<br/>– філадельфійська хромосома (прото-онкоген (9q 34) і bcr-ген (22q 11) з'єднуються → химерний ген (кодує білок з ↑ тирозинкіназною активністю)<ul style="list-style-type: none"><li>- у молодих – 20-30% випадків;</li><li>- у осіб похилого віку – 50% випадків.</li></ul></li><li>2. t (9; 22) ГЛЛ із незрілих В-клітин → найгірший прогноз.</li></ol> | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Транслокація t (15; 17) специфічна для ГПЛ.</li><li>2. Транслокація t (8; 21), поламки 16-й хромосоми (в т.ч. перичентрична інверсія) → сприятливі (в 90% - повна ремісія).</li><li>3. Перичентрична інверсія inv (16) → рецидиви з ураженням ЦНС.</li><li>4. Делеція із залученням довгого плеча 5 і 7-й хромосом (вторинні ГМЛ) в результаті лікування - 60-80% випадків. Поганий прогноз.</li></ol> |

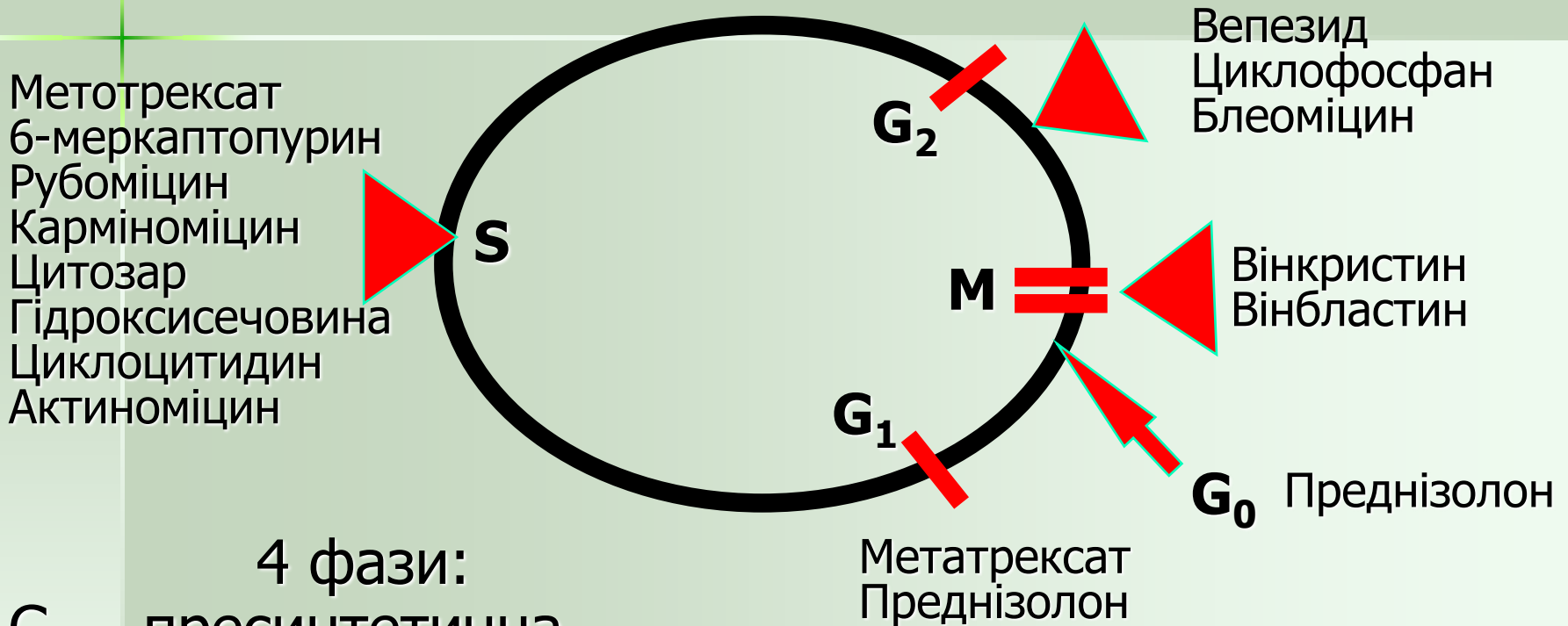
# Принципи хіміотерапії

1. Доза – інтенсивність  
(адекватність дози цитостатиків і дотримання міжкурсних інтервалів).
2. Комбінація цитостатиків з метою:
  - отримання max. ефекту;
  - ↓ вірогідності розвитку медикаментозної резистентності.
3. Етапність терапії.
4. ↓ дози ХП на 20%  $\Rightarrow$  ↓ ефективність лікування на 50%.
5. Низькі дози ХП  $\Rightarrow$  резистентність пухлинних клітин.

# Етапи лікування LA

1. Індукція ремісії – редукція пулу лейкемічних клітин до рівня, який не виявляється при світловій мікроскопії кісткового мозку.
2. Консолідація / інтенсифікація ремісії – ліквідація «залишкової хвороби».
3. Підтримуюча терапія – попередження рецидиву – тривалий прийом ХП або поєднання з курсами ПХТ.

# Дія цитостатиків на різні клітини в різних стадіях мітотичного циклу



## 4 фази:

- G<sub>1</sub> – пресинтетична
- S – фаза синтезу ДНК
- G<sub>2</sub> – премітотична
- M – мітотична
- G<sub>0</sub> – стан спокою

# АЛГОРИТМ лікування ГМЛ



# ЛІКУВАННЯ

**1. Антиметаболіти** – антагоністи метаболітів – попередників НК:

- 6-меркаптопурин (пури-нетол) 50 мг;
- метотрексат – 20 мг/м<sup>2</sup> в/в або в/м;
- цитозину арабінозид 30-100 мг/м<sup>2</sup> на добу.

**2. Антимітотичні** – блокада мітозу в стадії метафази (денатурація тубуліну):

- вінкристин 1 мг (1-2 мг/добу) – не частіше 1 рази в 7 днів.

**3. Алкілюючі** – порушення синтезу НК:

- циклофосфан 200-400 мг/м<sup>2</sup>.



- 4. Антибіотики** – антрацикліни – пригнічення синтезу РНК і ДНК: рубоміцин 25-50 мг/м<sup>2</sup>.
- 5. Ферменти** – L-аспарагіназа (руйнує незамінну АК і клітини, які її потребують):
  - 5 000 МО/м<sup>2</sup> через день 14-28 день індукції ремісії при ГЛЛ.
- 6. Епіподофілотоксини:** діють на G<sub>2</sub>-фазу мітозу:
  - вепезид 2% 5 мл – 30 мг/м<sup>2</sup> щоденно 1-5 дні.
- 7. Антракіноїди:**
  - мітоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup>
- 8. Похідні нітрозосечовини:**
  - ломустин 100 мг в/в 1 раз на добу.

# ГЛЛ – індукція ремісії по протоколу Hoelzer

|                           |                                                         |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1-28-й день<br>(I фаза)   | – вінкристин, рубоміцин, преднізолон,<br>L-аспарагіназа |
| 29-57-й день<br>(II фаза) | – циклофосфан, цитозину арабінозид,<br>6-МП             |

## ГМЛ – індукція ремісії «7+3»

- арабінозид (цитозар) 100 мг/м<sup>2</sup> на добу в/в – 7 днів;
- рубоміцин (даунорубіцин) 45 мг/м<sup>2</sup> або ідарубіцин (заведос) 12,5 мг/м<sup>2</sup> на добу в/в – 3 дні.

# ПРОФІЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКОЗУ

(інтралюмбальне введення цитостатиків):

- метотрексат 15 мг
  - цитозар 40 мг
  - дексаметазон 4 мг
- 
- інтратекально

Згідно вимог протоколу – в 1-й день ПХТ.

# Диспансерний нагляд LA

Клінічна компенсація

– 1 раз на 7-10 днів

Стадія ремісії – 1-2 рази в місяць.

Огляди суміжними спеціалістами:

- стоматолог
  - отоларинголог
  - офтальмолог
  - невропатолог – 1 раз в 1-2 місяці.
- } за показаннями

# ОБСТЕЖЕННЯ:

- ЗАК + тромбоцити – 1-2 рази в місяць
  - ЗАС – 6-8 рази на рік
  - Стернальна пункція – при кожному курсі реіндукції (1 раз на 3 місяці)
  - РЇ-обстеження ОГК – 2-3 рази на рік
  - Трепанобіопсія – 1 раз на рік
- 
- попередження інфекційних ускладнень
  - працевлаштування – суто індивідуально.

# Клінічний приклад:

## Хворий С., 16 років

- Поступив у гематологічне відділення 11.01.2012р. **зі скаргами** на виражену загальну слабкість, головний біль, біль в усьому тілі, оніміння підборіддя, слабкість у кінцівках (неможливість піднятися по сходинках)
- **З анамнезу:** вважає себе хворим з 20-х чисел грудня 2011 року, коли з'явилося підвищення температури тіла до фебрильних цифр
- 2 січня 2012 року з'явилась неврологічна симптоматика, госпіталізований у реанімаційне відділення Чутівської ЦРЛ з підозрою на нейроінфекцію

## Об'єктивно при госпіталізації

- Загальний стан середньої тяжкості. Шкіра бліда. Видимі слизові блідо-рожеві. Пальпуються помірно збільшені підщелепні лімфовузли до 1,2 см, м'якоеластичні, безболісні
- У легенях везикулярне дихання
- Перший тон на верхівці ослаблений. Систолічний шум на верхівці та в т. Боткіна, ЧСС 102 в 1/хв, АТ 110/60 мм рт. ст.
- Живіт м'який, при пальпації безболісний
- Печінка, селезінка не збільшені



## При обстеженні в ПОКЛ:

- У гемограмі (11.01.2012) ер.  $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв 123 г/л, тр.  $200 \times 10^9/\text{л}$ , **лейк.  $10,3 \times 10^9/\text{л}$** , б-1%, е-3%, бласти-0%, **мієл– 3%, юн-5%, п-9%, с-55%, л-16%, мон-8%, пл-0, ШОЕ 60мм/год**
- У мієлограмі (11.02.2012): мієлокаріоцити **165 г/л, бласти 46%**
- Цитохімічне дослідження: на мієлопероксидазу негативна, а-нафтилестераза негативна, PAS-реакція на глікоген дифузна слабо виражена
- Імуноцитохімія: бласти CD19+, антиген CD7+ в поодиноких бластах.

Висновок: Гострий лімфобластний лейкоз В-лінійного походження

# Біохімічний аналіз крові

- АЛТ 55 Од/л, АСТ 67 Од/л,
- ЛФ 492 Од/л, ГГТП 76 Од/л
- ЛДГ 4847 Од/л
- Загальний білок 74 г/л
- Альбумін 42 г/л
- Білірубін 7,2 - 1,8 - 5,4 мкмоль/л
- Азот сечовини 28 мг/%
- Сечова кислота **502 мкмоль/л**

## Аналіз спинномозкової рідини:

Цитоз **101×10<sup>6</sup>/л** (переважно бласти)

**Діагноз:** Гострий лімфобластний лейкоз, В-лінійний, І-й гострий період.

Нейролейкоз з лікворно-дистензійним синдромом, рефлекторно-пірамідною недостатністю в руках і правій нозі, мініпарезом в лівій нозі, астеничним синдромом

- Призначено: 1-й курс індукції ремісії згідно режиму Hoelzer (преднізолон замінено на дексаметазон)
- Проведено лікування нейролейкозу – серія люмбальних пункцій із введенням цитостатиків, до 3-х нормальних

## При повторній госпіталізації 27.02.2012

- Скарги на загальну слабкість, задишку, серцебиття, періодичний біль у кістках, підвищення температури тіла до 38°C
- Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра бліда. Видимі слизові блідо-рожеві. Пальпуються помірно збільшені підщелепні лімфовузли до 1,2 см, м'якоеластичні, безболісні
- У легенях везикулярне дихання
- І тон на верхівці ослаблений. Систолічний шум на верхівці та в т.Боткіна

- ЧСС 88 в 1/хв, **АД 100/60 мм рт. ст.**
- Живіт м'який, безболісний
- Печінка, селезінка не збільшені
- У гемограмі: анемія легкого ступеню **Нв 91 г/л, ер.  $3,07 \times 10^{12}/л$ , тр.  $339 \times 10^9/л$** , лейкоц.  $7,1 \times 10^9/л$ , **мієл 1%, мета 3%, п-3%, с-23%, бласти-1%, э-1%, баз-1%, лім 62%, мон 5%, пл 0%**
- У мієлограмі: кіл-сть мієлокаріоцитів 100 Г/л, **бласти 50%**
- У люмбальній пункції: цитоз  $37 \times 10^6/л$



**Резистентність до стандартної схеми ПХТ**  
**Зміна тактики, призначення ПХТ для**  
**резистентних форм ХЛЛ згідно режиму RASOP**

# Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ)

ХМЛ – пухлина, що виникає з клітини-попередниці мієлопоезу, загальної для:

- гранулоцитарного (основного проліферуючого ростка);
- еритроїдного,
- мегакаріоцитарного ростка,

що обумовлює залучення у процес клітинних елементів усіх вищевказаних рядів гемопоєзу.

Це підтверджується наявністю патогномонічної для ХМЛ аномальної **Ph-хромосоми** в усіх клітинах мієлопоезу (88-97%).

У лімфоцитах Ph' – відсутня.



# Критерії хронічної фази ХМЛ

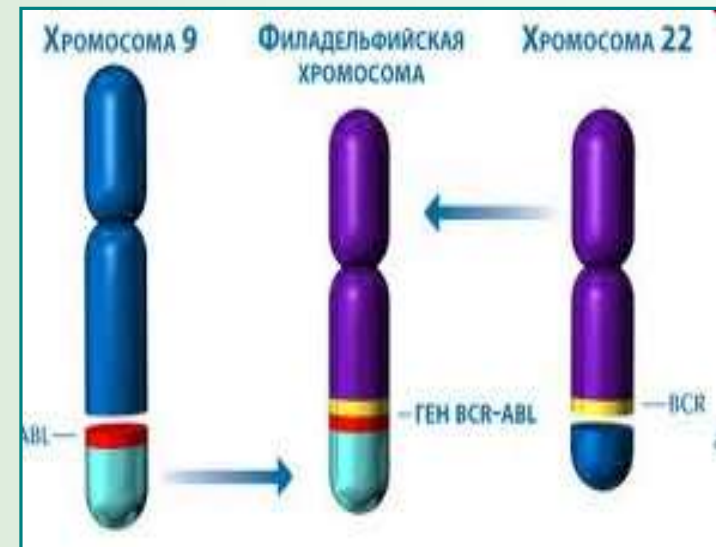
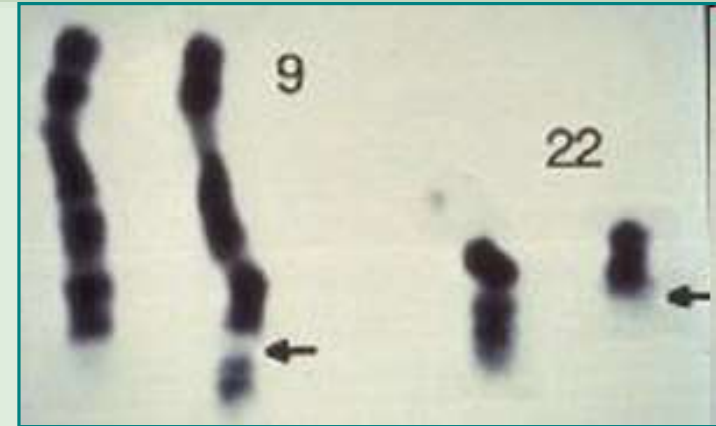
## гемограма:

- Лейкоцитоз  $> 30,0$  Г/л із зсувом у лейкограмі
- Збільшення проценту базофілів і еозинофілів – «базофільно-еозинофільна асоціація»
- Рівень тромбоцитів нормальний або підвищений до 1 млн/мл



# Критерії хронічної фази ХМЛ (мієлограма, цитогенетичне і молекулярно-генетичне дослідження)

- Гіперплазія гранулоцитарного ростка
- Гіперплазія мегакаріоцитарного ростка
- Гіпоплазія еритроїдного ростка (лейкоцитарно-еритроцитарний індекс  $>10$ )
- Наявність Ph-хромосоми  $t(9;22)$  у клітинах мієло- і лімфопоезу
- Наявність bcr-abl онкогену
- Гістологічно – гіперплазія гемопоетичних клітин



# Критерії діагнозу фази акселерації ХМЛ

- Збільшення кількості лейкоцитів, незважаючи на лікування
- Лихоманка  $>38,5^{\circ}\text{C}$  понад 1 тиждень без ознак інфекції
- Втрата ваги більше 2 кг за 30 днів
- $\downarrow$  тромбоцитів  $>50\%$  від початкового рівня за 30 днів
- Прогредієнтна тромбоцитопенія  $\downarrow 100 \times 10^9/\text{л}$
- Прогредієнтна анемія, гемоглобін  $\downarrow 90 \text{ г/л}$
- Прогредієнтна спленомегаля
- Збільшення бластів  $\geq 10\%$  в периферії або к/м
- Збільшення базофілів в периферичній крові  $> 20\%$
- Поява додаткових цитогенетичних аномалій

# Критерії діагнозу бластної кризи ХМЛ

- Кількість бластів і промієлоцитів у периферичній крові  $> 30\%$
- Кількість бластів і промієлоцитів в к/м  $> 50\%$  усіх ядерних елементів
- Цитологічно або гістологічно екстрамедулярні бластні інфільтрати

**За цитохімічними ознаками виділяють 3 варіанти бластної кризи:**

- Мієлоїдний
- Лімфоїдний
- Змішаний

# Лікування:

1. Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин
2. Інгібітори тирозинкіназ (імаїніб – глівек, нілотиніб - тасигна)
3. Інтерферонотерапія ( $\alpha$ -інтерферон)
4. Хіміотерапія
5. Симптоматична терапія

# Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

- Аллогенна трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку
- Проводять у осіб молодших 30-ти років
- У ранній хронічній фазі, краще в 1-й рік після постановки діагнозу
- За наявності HLA-сумісного донора



**5-ти річна безрецидивна виживаність  
у 30-50%**

# Інгібітори тирозинкіназ – імаїніб (Глівек)

- Діє на молекулярні механізми – інгібує тирозинкіназу, яку продукує химерний ген BCR-ABL



**Блокада проліферації та індукція апоптозу в Ph-позитивних клітинах**

- **Рекомендована доза:**
- у хронічній фазі 400 мг/добу
- у фазі акселерації 600 мг/добу
- у фазі бластної кризи 800 мг/добу

## Інтерферон (ІФ)

$\alpha$ -ІФ – пригнічує ріст колоній гранулоцитів і моноцитів;

$\gamma$ -ІФ – пригнічує ріст стовбурової клітини.

Доза:  $\alpha$  –  $3-5 \cdot 10^6$  ОД/м<sup>2</sup>

$\gamma$  – 0,25-0,5 мг/м<sup>2</sup> - в/м щоденно 3-12 місяців

**Інтрон**, реальдирон

**ІФ + цитостатики**

**У період бластної кризи – тактика як при ГЛ.**

У комплексному лікуванні:

- гемотрансфузії;
- протизапальна терапія ;
- при масивному руйнуванні лейкоцитів - алопурінол
- плазмосорбція



# Хіміотерапія:

- ☐ **Гідреа** (препарат гідроксисечовина) – антиметаболіт, пригнічує синтез ДНК
- ☐ Призначають з метою зменшення пухлинної маси
- ☐ Менше побічних ефектів, ніж у мієлосану, не діє на гонади, менш виражена гіпоплазія. Відсутній синдром відміни.

## Схема прийому гідроксисечовини:

| Кількість лейкоцитів $\times 10^9/\text{л}$ | Доза Гідреа мг/кг/добу |
|---------------------------------------------|------------------------|
| Більше 100                                  | 50                     |
| 40-100                                      | 40                     |
| 20-40                                       | 30                     |
| 10-20                                       | 20                     |
| 5-10                                        | 10                     |

## Мієлосан – алкілююча сполука

**Мієлосан** (дія на стовбурову клітину) – пригнічення клітинної проліферації мієлоїдного ряду

$\alpha$  –  $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$  – 2-4 мг на добу;

$\alpha$  –  $>100 \cdot 10^9/\text{л}$  – виражена гепатоспленомегалія – 6-8 мг на добу щоденно;

$\alpha \downarrow$  в 2 рази – добова доза  $\downarrow$  в 2 рази

$\alpha \downarrow$  до  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  – тільки 2 мг/добу

Курс 3-5 тижнів – доза 300 мг.

При  $\alpha \downarrow$  до  $12-15 \cdot 10^9/\text{л}$  – рання відміна препарату, не зважаючи на повну нормалізацію периферичної крові.

Якщо резистентність до мієлосану – **мієлобромол**

по 125-250 мг щоденно або через день;

$\alpha$  більше  $500 \cdot 10^9/\text{л}$  – дозу  $\uparrow$  до 500 мг – 3-6 тижнів.

# Симптоматична терапія

- Тромбоцитоз – анагрелід
- Гіперлейкоцитоз – гідроксисечовина
- Профілактика синдрому пухлинного лізису – аллопуринол
- Спленектомія і опромінення селезінки не впливає на тривалість розгорнутої стадії захворювання і життя хворих

# Диспансерне спостереження

Частота спостережень – 1 раз на місяць.

Огляди: терапевт, акушер-гінеколог, отоларинголог, уролог – 1 раз на рік.

## Обстеження:

- ЗАК + тромбоцити – 1 раз на місяць.
- Стернальна пункція + трепанобіопсія – 1 раз в 2-3 роки.
- Біохімічний аналіз крові – 2 рази на рік
- Rõ-графія скелету – 1 раз в 2 роки.

# ЗАХОДИ:

1. Режим праці і відпочинку
2. Санація вогнищ хронічної інфекції
3. Госпіталізація:
  - при виникненні інфекції та ін. захворювань;
  - при бластній кризі
4. Працевлаштування
5. Санаторно-курортне лікування

# Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ)

Зрілоклітинна пухлина імунокомпетентної системи.

Клітинний субстрат – морфологічно зрілі лімфоцити, в основному В-популяції ( 95%), рідше Т-лімфоцити.

Особливість лімфоцитів – функціональна неповноцінність, порушення механізму антитілоутворення ⇒ сприяє інфекційним процесам.

Функціонально інертні лімфоцити мають тривалий життєвий цикл, накопичуються в паренхіматозних органах.

# Хронічний лімфолейкоз

**ХЛЛ** – злоякісна проліферація малих лімфоцитів з тенденцією до накопичення їх у кістковому мозкові, периферичній крові, лімфовузлах, селезінці та печінці.  
Субстрат:                    - В-ЛФ (95%)                    - Т-ЛФ (5%)

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

30% усіх випадків лейкемії.

Поширеність:

чоловіки – 3,9

жінки – 2,0



на 100 тис. населення

90% хворих старше 50 років

Ризик у родичів I ступеню родинності  
в 3 рази більший, ніж в решті популяції.



# КЛІНІКА

## За морфологічними ознаками:

### **В-ХЛЛ**

- дрібноклітинний (типовий)  $> 90\%$  малих лімфоцитів;
- пролімфоцитарно-лімфоцитарний ( $< 90\%$  малих ЛФ,  $> 10\%$  і  $< 55\%$  пролімфоцитарний)
- змішано-клітинний ( $< 90\%$  малих ЛФ,  $> 10\%$  великих,  $< 10\%$  пролімфоцитів)

**Т-фенотип** – Т-клітини.

# За особливостями клінічних проявів

1. Типовий варіант:
  - з повільним перебігом (доброякісний)
  - зі швидким перебігом (злоякісний)
2. Пухлинний
3. Кістково-мозковий
4. Селезінковий

# СТАДІЇ ХЛЛ

- I. Початкова
- II. Виражених клінічних проявів (розгорнута)
- III. Термінальна (бластна криза)

# КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ

1. Лімфоцитоз  $> 5.0$  Г/л
2. Системна лімфаденопатія
3. Спленогепатомегалія
4. У крові: лейкоцитоз,  
лімфоцити  $> 80-90\%$  - лімфоцитоз  
(відносний і абсолютний)  
клітини Боткіна-Гумпрехта
5. Лімфоїдна проліферація кісткового мозку

# Класифікація ХЛЛ по Rai K. (1975)

- **0** – ізольований лімфоцитоз периферичної крові (медіана виживаності більше 15 років)
- **I** – лімфоцитоз + лімфоаденопатія (медіана виживаності 9 років)
- **II** – лімфоцитоз + спленомегалія і/або гепатомегалія, незалежно від збільшення лімфовузлів (медіана виживаності 5 років)
- **III** – лімфоцитоз + анемія (гемоглобін  $< 110\text{г/л}$ ), незалежно від збільшення лімфовузлів (медіана виживаності 2 роки)
- **IV** – лімфоцитоз + тромбоцитопенія  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , незалежно від збільшення лімфовузлів

# Міжнародна система (**Binet** і співавт., 1981) за стадіями:

- A. Поширеність процесу  
З лімфатичних поля.
- B. Генералізоване ураження  
усіх периферичних лімфовузлів,  
печінки і селезінки.
- C. Цитопенія:  
анемія Hb – 100 г/л і нижче,  
тромбоцитопенія  
(тромбоцити  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  і нижче)

# Т-клітинний варіант ХЛЛ

- спленомегалія (значна)
- гепатомегалія
- ураження шкіри (оперізуєчий лишай, кропив'янка, еритема)
- збільшення периферичних лімфовузлів із залученням також вісцеральних

Перебіг захворювання швидко прогресуючий з можливим переходом у бластну кризу.



# Диференціальна діагностика

1. Захворювання з лейкемоїдною реакцією лімфоцитарного типу:
  - tbc
  - інфекційний мононуклеоз
  - інфекційний лімфоцитоз
2. Симптом лімфаденопатії:
  - лімфоми (конгломерати, щільні)
  - ЛГМ (еозинофілія, лімфовузли щільні). Немає лімфоцитозу, спостерігається нейтрофільний лейкоцитоз.  
Діагностика – гістологічне дослідження лімфовузла.
3. Неходжкінська зрілоклітинна злоякісна лімфома (НЗЛ) в стадії лейкемізації.  
При НЗЛ – відсутність  $\alpha\uparrow$ ,  $\uparrow$ ЛФ, поява симптомів при подальшому розвитку захворювання.

# Показання до початку лікування (хіміотерапії)

- Синдром пухлинної інтоксикації (проливні поти, температура  $\uparrow 38^{\circ}\text{C}$  (більше 2 тижнів), втрата ваги (більше 10% за 6 місяців)
- Анемія, тромбоцитопенія (обумовлені пухлинною інтоксикацією) III, IV стадія по Rai
- Аутоімунна гемолітична анемія
- Лімфоаденопатія і/або спленомегалія з компресією органів
- Час подвоєння лімфоцитів менше 6 місяців
- Лейкоцитоз більше  $100 \times 10^9/\text{л}$
- Рихтерівська трансформація

# Лікування

1. Початкова стадія – лікування не показано (режим праці та відпочинку, дієта).
  2. Розгорнута стадія (ЛФ ↑, гепатоспленомегалія) гіперлейкоцитоз:
    - хлорбутин (лейкеран) – помірне ↑ ЛФ по 10-15 мг/добу - курс 300-700 мг;
    - циклофосфан 200-400-600 мг на добу в/в, в/м, per os, курсова доза - 8-15 г.  
Щоденно або через день, при значній генералізації лімфоїдних органів і сублейкемічному лейкоцитозі
- Виражена протипухлинна дія,  
мін цитопенічна дія.

Аналоги

***пурину- флударабіну фосфат***

(флудара) 25 мг/м<sup>2</sup> на добу в/в крапельно  
на 200 мл 0,9% NaCl

3-5 днів з інтервалом в 1 місяць  
або кладрибін.

# Моноклональні антитіла (таргетна терапія)

- Анти CD-20 – Ритуксимаб (Мабтера)
- Анти CD-52 – Алемтузумаб (Маб-Компат)

Сучасні підходи до лікування ХЛЛ:

- Ритуксимаб+СОР (R-COP)
- Ритуксимаб+СНОР (R-CHOP)
- Ритуксимаб+FC (R-FC)

# Критерії повної ремісії при ХЛЛ (по NCI-WG) :

1. Відсутність лімфаденопатії при об'єктивному та інструментальному дослідженні (Rtg-графія легень, УЗД черевної порожнини, КТГ).
2. Відсутність гепатоспленомегалії.
3. Відсутність загальних інтоксикаційних симптомів (гіпертермія, нічна пітливість, втрата ваги).
4. Нормалізація показників крові (протягом не менше двох місяців):
  - гранулоцитів  $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
  - лімфоцитів  $\leq 4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
  - гемоглобін  $> 110 \text{ г/л}$ ;
  - тромбоцитів  $> 100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

# Критерії повної ремісії при ХЛЛ (по NCI-WG) :

5. Нормальна клітинність кісткового мозку з кількістю лімфоцитів  $< 30\%$  через 2 місяці після досягнення клінічної і лабораторної ремісії.
6. Відсутність вогнищового або дифузного росту в трепанобіоптаті.
7. Кількість ко-експресуючих  $CD5^+CD19^+$  лімфоїдних клітин в кістковому мозкові  $< 10\%$ .
8. Нормалізація співвідношення к/л.

При рецидиві ХЛЛ, який виник пізніше, ніж через 12 місяців ремісії, слід застосовувати ту ж схему терапії, яка привела до ремісії.

Якщо ремісія тривала менше 12 місяців, слід застосувати альтернативний цикл.



# Диспансерне спостереження

Стадія ремісії – 1 раз в 3-4 місяці.

Стадія загострення – за показаннями.

Огляди: терапевт, невропатолог, отоларинголог – 1 раз на рік.

## Обстеження:

1. ЗАК + тромбоцити + ретикулоцити:
  - ремісія – 1 раз на 3 місяці;
  - загострення – за показаннями.
2. Стернальна пункція – 1 раз на рік.
3. РЇ-скопія ОГК – 1 раз на рік.
4. Проба Кумбса, Ig – 1 раз на 2 роки.
5. Біохімічний аналіз крові – 1 раз на рік.

# ЗАХОДИ:

1. Режим праці та відпочинку.
2. Санація вогнищ хронічної інфекції.
3. Госпіталізація:
  - при виникненні інфекції та ін. захворювань;
  - при бластній кризі.
4. Працевлаштування.
5. Санаторно-курортне лікування.



Дякую за увагу!