

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ ХВОРОБ
КРОВІ ТА КРОВОТВОРНИХ ОРГАНІВ**

**Навчально-методичний посібник
до практичних занять та самостійної роботи студентів
з дисципліни «Внутрішня медицина»**

Запоріжжя - 2016

УДК 616.15-07-08(075.8)

ББК 54.11я73

О-75

Посібник затверджено на засіданні Центральної методичної комісії терапевтичних дисциплін Запорізького державного медичного університету (протокол № 5 від 02.06.2016 р.) і рекомендований до друку.

Рецензенти:

Фуштей І.М., завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти», професор

Доценко С.Я., завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3 Запорізького державного медичного університету, професор.

Колектив авторів:

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб-1 професор, д.мед.н. Сиволап В.Д., доцент, к.мед.н., Каленський В.Х., доцент, к.мед.н. Лашкул Д.А., асистент, к.мед.н. Я.В. Земляний, асистент, к.мед.н. В.І. Ткаченко

Навчально-методичний посібник підготовлено відповідно до вимог програми навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» (МОЗ України, 2014) з метою уніфікації та оптимізації викладання навчальної дисципліни «Внутрішня медицина», модуль 1, змістовий модуль 4 „Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів” студентам IV курсу , спеціальність «Лікувальна справа» та «Педіатрія».

В посібнику представлені методичні розробки до практичних занять та самостійної роботи студентів, тести для перевірки рівня знань студентів, уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при основних хворобах крові та кровотворних органів.

© Запорізький державний
медичний університет, 2016
© Видавництво ЗДМУ

ЗМІСТ

<u>Тематичний план лекцій</u>	4
<u>Тематичний план практичних занять</u>	4
<u>Види самостійної роботи студентів за змістовим модулем 4</u>	4
<u>Тема 26. Анемії</u>	5
<u>Тема 27. Гострі та хронічні лейкозії</u>	49
<u>Тема 28. Лімфоми та мієломна хвороба</u>	86
<u>Тема 29. Гемофілії та тромбоцитопенічна пурпура</u>	118
<u>Додаток 1. План та організаційна структура заняття</u>	142
<u>Додаток 2. Тести для підсумкового контролю знань</u>	144
<u>Додаток 3. Уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при основних хворобах крові та кровотворних органів</u>	153
<u>Література для самопідготовки</u>	412

ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ЛЕКЦІЙ

Змістового модуля 4: „Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів ”

№ з/п	Тема	Кількість годин
19.	Анемії	2
20.	Гострі та хронічні лейкозії	2
РАЗОМ		4

ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Змістового модуля 4: „Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів ”

№ з/п	Тема	Кількість годин
26	Анемії	5
27	Гострі та хронічні лейкозії	5
28	Лімфоми та мієломна хвороба	5
29	Гемофілії та тромбоцитопенічна пурпура	5
РАЗОМ		20

ВИДИ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ

Змістового модуля 4: „Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів”

№ з/п	Тема	Кількість годин
1.	Підготовка до практичних занять, в тому числі: <ul style="list-style-type: none">• Опанування навичками надання медичної допомоги при зовнішній кровотечі• Опанування навичками визначення групи крові• Опанування навичками переливання компонентів крові та кровозамінників• Опанування навичками проведення та оцінки загального аналізу крові, пунктату кісткового мозку	13
2.	Курація хворого з письмовим обґрунтування діагнозу	2
3.	Індивідуальна робота: <ul style="list-style-type: none">• Доповідь на клінічних конференціях баз кафедр• Доповідь реферату на практичному занятті• Доповідь історії хвороби хворого на практичному занятті• Написання тез, статей	1
РАЗОМ		16

ТЕМА 26

АНЕМІЇ

Кількість навчальних годин: 5 годин.

I. Актуальність теми: Залізодефіцитні анемії - надзвичайно поширені стани, при яких знижується вміст заліза в сироватці крові, кістковому мозку та депо. В результаті цього порушується утворення гемоглобіну, а в подальшому і еритроцитів, виникають гіпохромна анемія та трофічні розлади в тканинах.

Поширеність анемії серед населення Землі становить близько 24,8%. В абсолютних цифрах це близько 1 620 000 000 людей, які страждають від анемії. Серед різноманітних анемічних станів доля залізодефіцитних анемії складає 80%. Діти і жінки репродуктивного віку належать до групи найбільшого ризику. Відповідно до існуючих даних у світі залізодефіцитною анемією уражені 47% дітей віком до 5 років, 42% вагітних жінок, а також 30% не вагітних жінок віком 15–49 років.

В країнах з помірним кліматом частота їх коливається від 10 до 20% у жінок та від 3 до 6% у чоловіків. Причинами, що призводять до розвитку залізодефіцитних анемії, є хронічні крововтрати, патологія шлунково-кишкового тракту, збільшена потреба в залізі, вагітність, пологи та лактація, інфекції, онкологічні захворювання, вроджений дефіцит заліза, аліментарна недостатність заліза.

Гемолітичні анемії - це група захворювань, які супроводжуються підвищенням руйнуванням еритроцитів. Значне поширення цих захворювань серед населення, а також необхідність диференціювання жовтяниць, що супроводжують ці захворювання, обумовлюють необхідність вивчення даної теми студентами.

V_{12} -фолієво-дефіцитні анемії - це група анемії, що розвиваються в результаті порушення синтезу ДНК та РНК і ускладнюють перебіг та лікування великої групи захворювань, серед яких: атрофічний гастрит, рак шлунка, хвороба оперованого шлунка, захворювання кишківника (в т.ч. глистяна інвазія, дисбактеріоз), захворювання печінки, гемобластози, вагітність, аліментарна недостатність тощо. Поширеність цього виду анемії, циклічний перебіг, необхідність проведення курсового лікування та профілактики дефіциту вітаміну V_{12} обумовлюють актуальність вивчення даної теми студентами.

Все вищевказане обумовлює актуальність даної теми та необхідність її вивчення.

II. Навчальні цілі заняття:

- навчити студентів зібрати анамнез у пацієнтів з деталізацією скарг, розпізнавати основні симптоми та синдроми при анеміях;
- ознайомити студентів з методами дослідження, які використовуються для діагностики анемії, показаннями до їх використання, методикою проведення, діагностичною цінністю кожного з них;
- навчити студентів самостійно трактувати результати загального аналізу крові при різних варіантах анемії;
- навчити студентів вірно обирати схему лікування та підтримуючої терапії при анеміях.

Знати:

- Сучасні визначення поняття різних форм анемії.
- Сучасні класифікації анемії.
- Етіологію, патогенез найбільш поширених форм анемії.
- Основні клінічні синдроми при сидеропеніях, гемолітичних станах.

Вміти:

- Провести диференційну діагностику: хронічних залізодефіцитних, V_{12} -фолієво-дефіцитних, гіпотапластичних анемії.
- Провести антианемічне лікування при дефіцитних, гемолітичних, гіпопластичних формах анемії.
- Надати невідкладну допомогу при анемічних комах.

Опанувати практичні навички:

- Збір анамнезу та фізикальне обстеження пацієнтів з різними формами анемії.
- Інтерпретацію аналізу крові при анеміях.

- Знати особливості обміну заліза в організмі людини, синтезу гемоглобіну.
- Знати причинні фактори, що призводять до розвитку ЗДА, В₁₂ (фолієво)-ДА, АА, гемолітичних анемій.
- Знати лабораторні методи дослідження при гемолізі.
- Знати препарати, що призначаються для лікування основних видів анемій та вміти виписати рецепти.
- Уміти здійснювати переливання крові, тромбоцитарної маси, плазми.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

- студент повинен навчитись дотримуватися правил поведінки, принципів лікарської етики та деонтології біля ліжка хворого на анемію;
- оволодіти вмінням встановлювати психологічний контакт з пацієнтом та його родиною;
- засвоїти почуття професійної відповідальності за своєчасність та адекватність надання кваліфікованої медичної допомоги;

IV. Міждисциплінарна інтеграція.

Дисципліна	Знати	Вміти
1	2	3
1. Попередні (забезпечуючи)		
Нормальна Анатомія	Будову системи кровотворення людини, її кровопостачання та іннервацію	
Гістологія	Будову кровотворних органів	
Нормальна Фізіологія	Фізіологію кровотворних органів та системи крові в нормі, нормативні показники лабораторних та інструментальних методів дослідження крові та кровотворних органів, їхнє значення	Оцінити дані лабораторних та інструментальних методів обстеження кровотворних органів та системи крові пацієнта
Патологічна Фізіологія	Ключові ланки патогенезу анемій	
Патологічна анатомія	Морфологічні особливості розвитку та перебігу анемій	Аналізувати та інтерпретувати дані клінічного обстеження та додаткових методів обстеження хворого
Фармакологія	Фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти медикаментозних препаратів, які застосовуються при лікуванні хворих на анемію	Призначити лікування, в залежності від віку, індивідуальних особливостей хворого, періоду захворювання. Означити оптимальний режим прийому та дози препаратів. Виписати рецепти.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Основні етапи та методи клінічного обстеження хворого	Зібрати скарги, анамнез хвороби, анамнез життя, виявити основні фактори ризику анемії, провести об'єктивне обстеження хворого по органах і системах, виявити клінічні ознаки анемії, інтерпретувати дані додаткових лабораторних та інструментальних досліджень
Променева діагностика	Нормативні показники оглядової рентгенографії, КТ та УЗД органів черевної порожнини, кістяка та патологічні ознаки при анемії та ін.	Інтерпретувати дані оглядової рентгенографії та інших ендовізуальних методів дослідження органів

Неврологія	Клінічні ознаки неврологічних розладів	Впізнавати клінічні ознаки та проводити диференційну діагностику з симптомами анемії
2. Наступні (забезпечувані)		
Невідкладні стани	Фактори ризику та клінічні прояви невідкладних станів у хворих на анемію: кровотеча	Надавати невідкладну допомогу при невідкладних станах у хворих на анемію: кровотеча
Госпітальна терапія	Клінічні прояви ускладнень та атипових форм анемії, тактика лікування	Визначати клінічні прояви ускладнень та атипових форм анемії, вміти призначити лікування
3. Внутрішньопредметна інтеграція		
Ревматизм	Клінічні прояви ревматизму	Встановлювати характерні клінічні ознаки ревматизму та проводити диференційну діагностику з проявами анемії
Ювенільний РА	Клінічні ознаки ЮРА	Виявляти патогномічні клінічні ознаки ЮРА та проводити диференційну діагностику з симптомами анемії
Анемія	Клінічні ознаки анемії	Впізнавати клінічні ознаки анемії та проводити диференційну діагностику з симптомами анемії
Геморрагічний с-м	Клінічні ознаки геморрагічних діатезів	Впізнавати клінічні ознаки геморрагічних діатезів та проводити диференційну діагностику з симптомами анемії
Гепатолієнальний синдром	Клінічні ознаки гепатолієнального синдрому	Впізнавати клінічні ознаки гепатолієнального синдрому та проводити диференційну діагностику з симптомами анемії

V. Зміст теми

В основі розвитку анемічних станів лежать різні патологічні процеси, в більшості випадків анемії є вторинними і їх слід розглядати в контексті основного захворювання. В ряді випадків анемічний синдром є провідним у клінічній картині і обумовлює прогноз захворювання, в інших випадках анемія виражена помірно. Крім загальних для всіх анемії симптомів, кожна форма має свої специфічні ознаки (дефіцит заліза при залізодефіцитних анеміях, геморагічний синдром та інфекційні ускладнення при апластичних анеміях та ін.).

Тому своєчасна діагностика анемії, виявлення захворювань, що спричинили їх, питання лікування та профілактики мають важливе значення.

Анемія — патологічний процес, що характеризується зменшенням показників кількості еритроцитів і концентрації гемоглобіну в одиниці об'єму крові та розвитком гіпоксії тканин організму. Нормальним вважають рівень гемоглобіну в чоловіків (130- 164) г/л, у жінок — (120- 145) г/л; кількість еритроцитів у чоловіків— $(4-5) \times 10^{12}/л$, у жінок— $(3,7-4,7) \times 10^{12}/л$. Нижня границя нормативного показника гемоглобіну у вагітних, за даними ВООЗ, становить 110 г/л.

**Класифікація анемії.
Номенклатура анемії за МКХ-10**

Нозологічна форма анемії або синдром	Код МКХ-10
Залізодефіцитна анемія	D50
V ₁₂ -дефіцитна анемія	D51
Фолієводефіцитна анемія	D52
Дефіцит Г-6-ФДГ	D55
Таласемії	D56
Серпоподібно-клітинна анемія	D57
Спадковий мікросфероцитоз	D58.0
Спадковий еліптоцитоз	D58.1
Спадковий стоматоцитоз	D58.8
Гемоглобінопатії інші	D58.2
Імунні гемолітичні анемії	D59.0, D59.1
Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	D59.5
Парціальна червоноклітинна аплазія	D60
Апластична анемія	D61
Анемія при гострих лейкозах і хронічному мієлолейкозі	D63.0
Анемія при лімфопроліферативних захворюваннях	D63.0
Анемія при злоякісних солідних пухлинах	D63.0
Анемія при хронічній нирковій недостатності	D63.8

Класифікація анемії за етіологією та патогенезом

I. Анемії, зумовлені крововтратою.

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

II. Анемії, зумовлені порушенням кровотворення.

1. Анемії, зумовлені порушенням утворення гемоглобіну:
 - а) анемії, зумовлені дефіцитом заліза;
 - б) анемії, зумовлені перерозподілом заліза (при інфекції та запаленні);
 - в) анемії, зумовлені порушенням синтезу або утилізації порфіринів;
 - г) анемії, зумовлені порушенням синтезу гему й глобіну.
2. Анемії, зумовлені порушенням синтезу ДНК або РНК (мегалобластні анемії).
3. Анемії, зумовлені порушенням процесу поділу еритроцитів (дизеритропоетичні).
4. Анемії, зумовлені пригніченням проліферації клітин кісткового мозку.
5. Анемії, зумовлені заміщенням кровотворного кісткового мозку пухлинним процесом.
6. Анемії, зумовлені порушенням продукції еритропоєтину або появою інгібіторів до нього:
 - а) анемії, зумовлені зниженням потреби в кисні (гіпотиреоз, голодування, ендокринна патологія);
 - б) анемії, зумовлені підвищенням руйнуванням еритропоєтину (червоноклітинна аплазія).

III. Анемії, пов'язані з підвищенням руйнуванням еритроцитів.

1. Спадкові гемолітичні анемії:
 - а) зумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів;
 - б) зумовлені порушенням активності ферментів еритроцитів;
 - в) зумовлені порушенням структури або синтезу гемоглобіну (таласемія, серпоподібноклітинна анемія).
2. Набуті гемолітичні анемії:
 - а) зумовлені дією антитіл (імунні);

- б) зумовлені зміною структури мембрани еритроцитів внаслідок соматичної мутації (хвороба Маркіафави-Мікелі);
- в) зумовлені механічним пошкодженням мембрани еритроцитів (маршова гемоглобінурія, при протезуванні клапанів серця, гемангіомах, ДВЗ-синдромі, тощо);
- г) зумовлені хімічним пошкодженням еритроцитів;
- д) зумовлені дефіцитом вітамінів (Е, В₁₂, фолатів);
- е) зумовлені руйнуванням еритроцитів паразитами (малярія, токсоплазмоз).

Під час дослідження крові оцінюють рівні гематокриту, гемоглобіну, кількісні та морфологічні зміни формених елементів крові. Величина гематокриту (Ht) дає уявлення про співвідношення об'єму плазми та формених елементів (в основному еритроцитів), отримане після центрифугування крові. Середній об'єм еритроцитів (MCV) визначають за допомогою автоматичного лічильника або обчислюють за формулою:

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

Одиницею MCV є фемтолітри, або кубічні мікрометри (мкм³).

Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах (MCH) відображає абсолютний вміст гемоглобіну в одному еритроциті в пікограмах (пг) і обчислюється за формулою:

$$MCH = (\text{Hb (г/100 мл)} / \text{кількість еритроцитів (у млн.)}) \times 10$$

Колірний показник (КП) відображає середній вміст гемоглобіну в еритроциті й визначається за формулою:

$$КП = (\text{Hb (г/л)} / \text{перші три цифри кількості еритроцитів}) \times 3$$

Класифікація анемії за колірним показником

Колірний показник	Види анемії
Гіпохромія еритроцитів (КП < 0,86)	ЗДА, таласемія
1 Нормохромія еритроцитів (КП в межах 0,86-1,05)	Гемолітичні, апластична, парціальна червоноклітинна аплазія, анемії при хронічних захворюваннях
Гіперхромія еритроцитів (КП > 1,06)	В ₁₂ -дефіцитна, фолієводефіцитна тощо

Класифікація анемії за розмірами еритроцитів

Середній об'єм еритроцитів	Види анемії
Макроцитарні (MCV > 100)	В ₁₂ -дефіцитна, фолієводефіцитна тощо
Нормоцитарні (MCV в межах 81-94)	Гемолітичні, апластична, парціальна червоноклітинна аплазія, анемії при хронічних захворюваннях
Мікроцитарні (MCV < 80)	ЗДА, таласемія

Постгеморагічна анемія

Гостра постгеморагічна анемія — це анемія, що виникає внаслідок зовнішньої чи внутрішньої кровотечі, характеризується швидким зменшенням кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну в крові. Мінімальна кровотеча, при якій виникають клінічні прояви, становить (500 - 700) мл.

Етіологія

Анемічні стани, спричинені крововтратою, завжди вторинні. Вони можуть бути зумовлені різними деструктивними ураженнями внутрішніх органів і тканин (ерозії, виразки, руйнування судинної стінки внаслідок травми чи тканиною пухлини, яка розпадається, варикозним розширенням вен), спадковими або набутими геморагічними діатезами, передозуванням антикоагулянтів. Крововтрата із судинного русла може бути видимою (криваве блювання, носова, маткова, легенева кровотечі, мелена, кровотеча з ран) або прихованою (внутрішня) — у черевну порожнину (позаматкова вагітність), плевральну та перикардіальну порожнини (гемоторакс, гемоперикард) унаслідок розшарування аневризми аорти, шлунково-кишкової кровотечі тощо.

Патогенез

- Гіповолемія — один з основних чинників патогенезу, що приводить до активації симпатико-адреналової системи. Гостра крововтрата супроводжується швидким зменшенням об'єму циркуля-

торного русла і розвитком геморагічного шоку. Компенсаторна активація симпатико-адреналової системи забезпечує надходження крові з депо для нормалізації геодинаміки.

- Розвивається перерозподіл на рівні капілярів, збільшується в'язкість крові, внаслідок чого відбувається внутрішньосудинна агрегація формених елементів.
- Погіршення капілярного кровотоку (утворення мікротромбів) викликає гіпоксію тканин, органів, накопичення недоокислених речовин.
- Зменшення венозного кровотоку викликає зменшення серцевого викиду. Розвивається компенсаторна тахікардія.
- Погіршення мікроциркуляції обумовлено поєднанням судинного спазма з агрегацією еритроцитів, які перекривають отвір судин і викликають умови до тромбоутворення.
- При утворенні агрегатів з еритроцитів шок стає незворотнім

Клініка

Клініка гострої постгеморагічної анемії складається із синдромів гострої судинної недостатності (шок, колапс, зомління), гіпоксії, що наростає, та симптомів основного захворювання, яке зумовило крововтрату.

У хворих відзначаються «смертельна» блідість, загострення рис обличчя, холодний піт, запаморочення, втрата свідомості, нудота, блювання, судоми. Пульс ниткоподібний, прискорений, АТ знижений, тахіпное. Слід пам'ятати, що вертикальне положення хворого погіршує його стан і навіть спричинює втрату свідомості.

Діагностика

Під час діагностики гострої постгеморагічної анемії необхідно визначити її фазу, особливо в разі прихованої кровотечі. Протягом першої доби розпізнання такої анемії утруднено у зв'язку з надходженням у кровообіг депонованої крові та рефлекторного звуження судин, що зменшує площу мікроциркуляторного русла. Цей період визначають як рефлекторну фазу компенсації. Через 1 - 2 доби втрачена кров заміщується тканинною рідиною, відновлюється об'єм судинного русла, відбувається гемодилуція (розведення крові). Цей період відповідає гідремічній фазі компенсації і триває 2-3 доби. Для неї характерне зниження в однаковій мірі гематокриту, кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну. Анемія є нормохромною нормоцитарною. Через 4-5 діб настає кістковомозкова фаза компенсації. При цьому спостерігається істотне збільшення кількості ретикулоцитів та лейкоцитів із зсувом лейкоцитарної формули вліво до мета-мієлоцитів. У пунктаті кісткового мозку можна виявити збільшений вміст еритроїдних елементів до (30 - 40) % із прискореним дозріванням нормоцитів. Співвідношення лейкоцитів та еритроцитів стає рівним (1:1). Ці зміни є закономірним наслідком підвищення концентрації еритропоєтину в сироватці крові хворого після гострої крововтрати, що і спричинює зростання проліферативної активності клітин — попередників еритропоєзу III класу зрілості (еритропоєтинчутливих).

Слід пам'ятати, що у хворих на гостру постгеморагічну анемію рівень білірубіну в плазмі крові залишається в межах норми (за винятком масивних порожнинних крововиливів, при яких можна визначити іктеричність склер і шкіри).

Гостра постгеморагічна анемія потребує своєчасної діагностики та оцінки об'єму крововтрати. Однак раптові внутрішні кровотечі розпізнати важко, особливо в період рефлекторної фази компенсації.

Важкість стану хворого залежить не тільки від величини, а й від швидкості крововтрати, локалізації кровотечі. Наприклад, при крововтраті за короткий час 1/4 об'єму циркулюючої крові (ОЦК) виникає шок, втрата 1/2 ОЦК несумісна з життям. У той самий час втрата 75 % ОЦК упродовж кількох днів може закінчитися для хворого сприятливо.

Приблизний об'єм втраченої крові можна визначити за допомогою індексу Альговера (ІА) — відношення частоти пульсу до систолічного АТ, який у нормі становить 0,5 або менше. Індекс Альговера (ІА) визначають за формулою:

$$IA = ЧСС \text{ хворого} / САТ \text{ хворого}$$

де ЧСС — частота серцевих скорочень, САТ — систолічний АТ.

Індекс Альговера	Об'єм крововтрати (ОЦК)
0,8-1,0	10 %, або 500 мл
0,9-1,2	20 %, або 1000 мл
1,3-1,4	30%, або 1500 мл
більш ніж 1,5	40 %, або 2000 мл

Виражені клінічні прояви анемії виникають при втраті 20-25% ОЦК, геморагічний шок — при втраті 40-50% ОЦК у раніше здорових людей.

Лікування

Способи зупинки кровотечі залежать від локалізації й етіологічних чинників кровотечі. Для місцевої зупинки кровотечі використовують гемостатичну губку, фібринову плівку з тромбіном, біо-клей, 5% розчин амінокапронової кислоти. Поповнення втраченого ОЦК і терапію гострої судинної недостатності здійснюють за допомогою комбінованого застосування кровозамінників і донорської крові. Насамперед вводять сольові кристалоїдні розчини: ізотонічний натрію хлориду, Рінгера. Оскільки електролітні розчини швидко переходять із судинного русла в тканини, після їх введення об'єм плазми крові збільшується лише на 25% загального об'єму введеного розчину. Наприклад, після введення 1000 мл об'єм плазми крові збільшиться на 250 мл, інтерстиціальної рідини — на 750 мл. У зв'язку з цим під час ліквідації крововтрати об'єм інфузії ізотонічних розчинів повинен у 3 - 4 рази перевищувати об'єм крововтрат.

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

У разі різкого зниження АТ до кристалоїдних розчинів додають одноразово (1 - 2) мл 0,2% розчину норадреналіну гідротартрату, гідрокортизон або преднізолон. Переливання свіжої еритроцитної маси застосовують у разі крововтрати більше ніж (1 - 1,5) л (у дорослих) та показниках гемоглобіну, менших за (80 - 70) г/л.

Оптимальне співвідношення кристалоїдних і колоїдних розчинів (реополіглюкіну і альбуміну) — 2:1.

Після зупинки кровотечі й стабілізації гемодинаміки лікування таке саме, як при залізодефіцитній анемії.

При гострій постгеморагічній анемії не показані вітамін В₁₂, фолієва кислота та інші стимулятори кровотворення.

Залізодефіцитна анемія

Залізодефіцитні анемії — широко поширені захворювання, під час яких знижується кількість заліза у сироватці крові, кістковому мозку та депо. В результаті цього порушується утворення гемоглобіну, а надалі й еритроцитів. Виникає гіпохромна анемія та трофічні розлади у тканинах. Ще до розвитку анемії у хворих спостерігаються ознаки тканинного дефіциту заліза — латентний дефіцит заліза.

Розрізняють три стадії дефіциту заліза:

- Передлатентний дефіцит — зменшення запасів заліза в тканинах організму без зменшення концентрації сироваткового заліза.
- Латентний дефіцит — виснаження запасів заліза в депо при збереженні концентрації гемоглобіну в периферійній крові вище від нижньої межі нормативних показників.
- Залізодефіцитна анемія — зниження концентрації гемоглобіну нижче від фізіологічних величин.

Залізо належить до життєво необхідних елементів, міститься в усіх клітинах організму (целюлярне залізо) і відіграє важливу роль у біохімічних реакціях. Як компонент гемоглобіну залізо бере участь у транспортуванні кисню, є кофактором гемумісних (каталаза, цитохром С) і негемових ферментів (альдолаза, НАД-Н⁺-дегідрогеназа). Залізо, що міститься в організмі, умовно можна поділити на функціональне (у складі гемоглобіну, міоглобіну, ензимів і коферментів), транспортне (трансферин, мобілферин), депоноване (феритин, гемосидерин) і залізо, що утворює вільний пул. 3 (4 - 4,5) г

заліза, яке міститься в організмі, тільки 1 мг бере участь в обміні із зовнішнім середовищем: виділяється з випорожненнями, втрачається при випаданні волосся, деструкції клітин.

Добова потреба в залізі дорослої людини в стані фізіологічної рівноваги становить (1-1,5)мг, у жінок під час менструацій — (2,5 - 3,3) мг. При цьому для потреб кровотворення достатня кількість заліза, яка вивільнюється при фізіологічному розпаді еритроцитів. Абсорбція заліза з харчових продуктів «суворо лімітована»: із (8 — 14) мг, які надходять в організм, всмоктується від (0,5 - 1) мг до (2 — 2,5) мг. Тому переважання втрат заліза над його надходженням в організм призводить до залізодефіцитної анемії.

Всмоктування заліза, в основному, здійснюється у верхніх відділах тонкого кишечника. Шлунок, клубова і товста кишка у цьому процесі беруть участь у меншій мірі. Залізо у закисній формі зв'язується із CD71-рецептором трансферину на поверхні мікроворсинок ентероцитів інтестинальної слизової оболонки. Шляхом ендцитозу комплексу Fe^{2+} - CD71-рецептор трансферина, залізо потрапляє до цитоплазми ентероцита, де передається на інший білок-носіє — мобілферин, який рециркулює у цитоплазмі. Далі залізо через посередню участь трансферину передається до феритину цитоплазми ентероцита. У разі необхідності залізо з мобілферину передається на трансферин і далі — на феритин на протилежному боці ентероциту, який прилягає до капіляра кров'яного русла, звідки через участь CD71-рецептора передається трансферину плазми крові. Слід підкреслити, що кожний етап передачі заліза від одного білка іншому супроводжується зміною валентності, тобто — окисно-відновними реакціями. У вільній іонній формі у ентероциті залізо майже не з'являється. У разі достатніх запасів заліза в організмі феритинова фракція заліза ентероцитів втрачається при злущуванні епітелію слизової оболонки.

Співвідношення показника вмісту заліза у сироватці та загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові характеризує насичення трансферину залізом (норма 16 — 50%). При залізодефіцитній анемії даний показник зменшується. Вміст трансферину у сироватці крові здорових осіб складає 2-4 г/л, показник збільшується при залізодефіцитній анемії.

Депонування заліза здійснюється білками феритином і гемосидерином. Феритинова форма зберігання заліза забезпечує його депонування, реутилізацію, а також в незначній мірі — циркуляцію. Із феритинової форми залізо здатне активно мобілізуватись. В найбільших кількостях феритин міститься у макрофагах кісткового мозку, селезінки, печінки і сидеробластах. За наростаючого дефіциту заліза кількість гранул феритину зменшується, аж до повного їх зникнення. Із феритина залізо здатне дуже швидко мобілізуватись для потреб організму. У разі надлишку заліза у організмі феритин перетворюється у гемосидерин. Гемосидерин є малорозчинним комплексом кристалів заліза, який не вкритий білковим шаром, містить відносно небагато залишків денатурованого феритина, а також ліпіди. Гемосидерин виявляють в макрофагах і інших клітинах. Мобілізація заліза із гемосидерину відбувається повільно.

Рівень феритину у сироватці розглядають як показник запасів заліза в організмі. Основною функцією феритина вважають зв'язування і накопичення (депонування) заліза в фізіологічно доступній, нетоксичній для організму формі.

Загальновідомо, що зменшення рівня феритину в сироватці крові є ранньою ознакою латентного дефіциту заліза. У комплексі із змінами інших параметрів заліза він може свідчити за наявність залізодефіцитної анемії. Різде зростання концентрації феритину в сироватці крові може бути ознакою гемохроматозу чи посттрансфузійного гемосидерозу.

Етіологія та патогенез

Найчастішою причиною ЗДА є крововтрата, особливо постійні, тривалі, в більшості випадків незначні. Організм втрачає більше заліза ніж отримує його з їжею. При підвищених потребах організму в залізі з їжі може всмоктатися максимум (2 — 2,5) мг. Фізіологічні втрати заліза у чоловіків з сечею, калом, потом не перевищують 1 мг, тому при нормальному вмісті заліза в їжі, звичайному харчуванні та нормальному кишковому всмоктуванні і без крововтрати у чоловіків не повинен розвиватися дефіцит заліза. У жінок окрім усього цього додається втрата заліза з кров'ю в період менструації, вагітності, родів, лактації. У зв'язку з цим у жінок потреби в залізі значно перевищують можливості всмоктування заліза з їжі. Це є найбільш частою причиною залізодефіцитних анемії.

Значне місце в розвитку ЗДА займають крововтрати з шлунково-кишкового тракту. Вони є найчастішою причиною дефіциту заліза у чоловіків і другою за частотою у жінок. Такі втрати можуть бути наслідком виразки шлунку, пухлин шлунку та кишечника, дивертикулів різної локалізації, глистяної інвазії, ерозії слизових оболонок шлунку тощо. Є значна кількість літературних даних щодо залізодефіцитних анемії у донорів, які постійно та безконтрольно здають кров.

Дефіцит заліза у дорослих людей може бути пов'язаний з порушенням кишкового всмоктування при хронічних ентеритах, а також після широкої резекції тонкого кишечника. У таких випадках порушується всмоктування не тільки заліза, але й інших речовин. ЗДА часто зустрічається у дітей, особливо молодшого віку. Вона може розвиватися внаслідок недостатнього отримання заліза дитиною від матері при недоношеності, багатоплідній вагітності, а також при відмові дитини від їжі. У патогенезі дефіциту заліза у дитини має також значення дефіцит заліза у матері.

Основні етіологічні чинники розвитку залізодефіцитної анемії

Захворювання травного тракту, що супроводжуються хронічними крововтратами: виразкова хвороба, рак різної локалізації, геморої та тріщини прямої кишки, ерозивні гастрити, дуоденіти, неспецифічний виразковий коліт, глистяні інвазії, тощо.
Захворювання травного тракту з порушенням всмоктування заліза: анентеральні стани (резекції), амілоїдоз кишечника, хронічні ентерити, синдром мальабсорбції.
Захворювання сечостатевої системи, ускладнені мікро- та макрогематурією: ниркова форма геморагічного васкуліту, хронічний гломеруло- та пієлонефрит, поліпоз сечового міхура, туберкульоз нирок, хвороба Берже, сечокам'яна хвороба, фіброміома, рак тіла та шийки матки, сечового міхура, нирки, мено та метрорагії при дисфункції яєчників, тривалі та рясні місячні, тощо.
Захворювання ендокринної системи: мікседема, хронічна недостатність надниркових залоз, гіпофункція гіпофізу, тощо.
Захворювання серцево-судинної системи: гіпертонічна хвороба з частими носовими кровотечами, позапечінкова портална гіпертензія, розшаровуюча аневризма аорти, атеросклероз мезентеріальних судин
Захворювання органів дихання: легневий гемосидероз, рак легень і бронхів, бронхоектатична хвороба, сухоти, нагнійні захворювання легень.
Захворювання системи крові: гемобластози, гіпопластичні та апластичні анемії, ускладнені кровотечами, хвороба Маркіафави-Мікелі, тромбоцитопенії, геморагічні діатези, гемофілії, коагулопатії.
Захворювання, що супроводжуються перерозподілом заліза: септичні стани, туберкульоз, гострі інфекції, саркоїдоз, хронічний остеомієліт, хронічні мікози, апостематозний нефрит, гострий пієлонефрит, карбункул нирки, нагнійні захворювання, ревматоїдний артрит, інфекційний міокардит, злоякісні пухлини.
Вагітність, лактація, регулярне неконтрольоване донорство крові.

Клініка

При недостатці заліза в організмі анемія виявляється не одразу, їй передують період латентного дефіциту заліза з ознаками зниження іпасів заліза в організмі без наявних симптомів анемії.

При значному зниженні гемоглобіну на перший план виступають симптоми, пов'язані з недостатнім забезпеченням тканин киснем: слабкість, запаморочення, серцебиття, задишка, непритомність. Частота, цих симптомів неоднакова, вони можуть спостерігатись і при інших формах анемії.

Для дефіциту заліза характерні так звані сидеропенічні симптоми: зміни шкіри, нігтів, волосся, які не зустрічаються при інших видах анемії. Характерна ознака дефіциту заліза — слабкість у м'язах і, імовірно, з цим пов'язаний ще один симптом — імперативні позиви на сечовипускання. Не рідко у дівчат з дефіцитом заліза спостерігається нічне неутримання сечі. Часто хворі не можуть утримати сечу під час сміху або кашлю. Дефіцит заліза викликає ураження шлунково-кишкового тракту — порушення шлункової секреції, іноді ахілію. Практично у 50 % хворих з ЗДА виявляється атрофічний гастрит.

При дефіциті заліза як у дорослих, так і у підлітків, спостерігається спотворення смаку. Хворі вживають крейду, вугілля, глину, пісок, сире тісто, сирій м'ясний фарш, сирі крупи. У багатьох спо-

стерігається пристрасть до запаху гасу, бензину, мазуту, ацетону, гуталіну, вихлопних газів, гуми і навіть сечі. Причина цих симптомів не з'ясована. Припускають, що спотворення смаку залежать від дефіциту заліза, тому що вони повністю проходять після призначення препаратів заліза.

Діагностика

В аналізах крові вміст гемоглобіну може коливатися від (20-30) г/л до 110 г/л. Кількість еритроцитів знижується до $(1,5-2,0) \times 10^{12}/л$, однак не рідко кількість еритроцитів може залишатися нормальною. Знижується колірний показник, тобто зменшується середня концентрація гемоглобіну в еритроциті. Крім гіпохромії еритроцитів може бути анізоцитоз, пойкилоцитоз, схильність до мікроцитозу. Вміст ретикулоцитів при ЗДА може бути нормальним, але іноді підвищується до 2%. Це можна пояснити наявністю кровотечі у хворого в момент обстеження, або якщо хворі до підрахунку ретикулоцитів приймали препарати заліза.

У кістковому мозку клітинність зазвичай є нормальною, спостерігається збільшення кількості базофільних і поліхроматофільних нормоцитів. Відзначається зниження сидеробластів — еритрокаріоцитів, в яких містяться гранули заліза. В нормі (20 - 40) % еритрокаріоцитів кісткового мозку містять поодинокі гранули заліза. Для діагностики ЗДА широко використовується метод визначення сироваткового заліза. Нормальний вміст заліза сироватки у жінок складає (11,5 - 25) мкмоль/л, у чоловіків - від 13 до (28 - 30) мкмоль/л. Під час ЗДА вміст заліза сироватки може зменшуватись до (1,8 — 5,4) мкмоль/л. Однак, рівень заліза в сироватці крові істотно варіює протягом доби, знижується, як при дефіциті заліза, так і при запальних процесах; тому його потрібно інтерпретувати разом з іншими діагностичними критеріями дефіциту заліза.

Для діагностики ЗДА слід визначати загальну залізов'язуючу здатність сироватки, що показує, яку кількість заліза в мкмольях може зв'язати 1 л сироватки. В нормі загальна залізов'язуюча здатність сироватки коливається від 30,6 мкмоль/л до 84,6 мкмоль/л. В даний час для оцінки запасів заліза в організмі визначають вміст феритину в сироватці.

Рівень феритину в сироватці крові є найбільш доступним для визначення та корисним показником дефіциту заліза. Нормальний вміст феритину складає від 12 нг/мл до 300 нг/мл, при залізодефіцитних анеміях він може знижуватися до (1,5-9,0) нг/мл. У дорослого із анемією вміст феритину на рівні, нижчому ніж 15 г/л є діагностичним критерієм дефіциту заліза, а на рівні 15–30 г/л дає підстави підозрювати наявність такого порушення. Втім феритин є також і білком, вміст якого зростає при гострофазових реакціях, тобто при запальних та інфекційних хворобах, хворобах печінки та злоякісних новоутвореннях. Внаслідок цього можливе хибне трактування підвищеного вмісту феритину у пацієнтів із дефіцитом заліза за наявності таких станів. У осіб похилого віку та пацієнтів із запальними процесами дефіцит заліза можливий при рівні феритину 60–100 г/л. Визначення таких маркерів, як вміст С-реактивного білка, допомагає ідентифікувати наявність запального процесу.

Диференціальна діагностика

Основною ознакою залізодефіцитної анемії є гіпохромія еритроцитів із зниженням КП менше ніж 0,85, зменшеним МСУ. Диференціальну діагностику передусім проводять з іншими типами гіпохромних анемії — станів, при яких порушення синтезу гемоглобіну зумовлені не дефіцитом заліза, а іншими чинниками. До цієї групи входять спадкові та набуті анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів, гему.

Обстеження хворих на ЗДА

Основні методи обстеження	Захворювання і патологічні процеси, що призводять до ЗДА
Рентгенологічне дослідження шлунку і кишок, гастро-, колоно-, ректороманоскопія, дослідження калу на приховану кров, введення мічених радіоактивним хромом еритроцитів.	<ul style="list-style-type: none"> - Варикозне розширення вен стравоходу, діафрагмальна грижа; - Виразка шлунку, дванадцятипалої кишки; - Пухлини шлунку, кишечника; - Дивертикульоз кишечника, хвороба Крона; - Глистна інвазія; - Неспецифічний виразковий коліт.

Гінекологічне обстеження.	- Гіперполіменорея; - Дисфункціональні кровотечі; - Міома матки, злоякісні пухлини; - Ендометріоз, вагітність.
ЛОР-обстеження.	- Хвороба Рандю-Ослера, геморагічні діатези.
Нефрологічне обстеження, урологічне обстеження.	- Хронічний гломерулонефрит, пухлина нирок, сечокам'яна хвороба; - Гемофілія.
Рентгенологічне дослідження легень, дослідження харкотиння.	- Ізольований легеневий синдром.

Зразки клінічних діагнозів

1. Залізодефіцитна постгеморагічна анемія, фіброміома матки, метрорагії.
2. Залізодефіцитна анемія, ранній хлороз.

Типовий аналіз крові при ЗДА

Нь	- 80 г/л;
Кількість еритроцитів	- $3,5 \times 10^{12}$ /л;
Колірний показник	- 1,7;
Тромбоцити	- 250×10^9 /л;
Лейкоцити	- $4,7 \times 10^9$ /л;
еозинофіли	- 2,5%; базофіли - 0,5%; паличкоядерні - 2%; сегментоядерні - 65%; лімфоцити - 24%; моноцити - 6%; ШОЕ - 22 мм/год.

Особливості червоної крові: анізоцити, гіпохромія і мікроцитоз еритроцитів.

Лікування

1. Харчування хворих повинно бути різноманітним, повноцінним з включенням м'ясних продуктів, овочів та фруктів. Але тільки дієтою ліквідувати залізодефіцитну анемію неможливо.
2. Не слід звертатися до гемотрансфузій без життєвих показань. Вирішальним є не рівень гемоглобіну, а стан хворого і гемодинаміки.
3. При відсутності протипоказань препарати заліза варто призначати внутрішньо. Переважно призначати препарати заліза з достатнім змістом елементарного заліза, що додатково містять речовини, що посилюють усмоктування заліза (аскорбінова кислота, цистеїн, фруктоза). Варто уникати одночасного прийому харчових продуктів і лікарських препаратів, що зменшують усмоктування заліза. Не варто без показань одночасно з препаратами заліза застосовувати вітаміни групи В, наприклад В₁₂, фолієву кислоту. Не доцільно призначати препарати заліза внутрішньо при порушенні всмоктування в кишечнику.

Курс пероральної терапії повинен мати достатню тривалість (не менше 1-1,5 мес). Зазвичай лікування препаратами заліза в таблетках триває 2-3 місяці. Як правило, рекомендована доза заліза в складі препарату для перорального прийому для лікування ЗДА у дорослих становить 100–200 мг елементарного заліза на добу, можливий розподіл на 2–3 прийоми. При пероральному прийомі препаратів заліза ретикулоцитоз настає не пізніше, ніж через 72 години, та рівень гемоглобіну повинен зростати, приблизно, на 20 г/л кожні три тижні. Доцільним є поповнення запасу заліза шляхом прийому відповідних препаратів протягом 3–6 місяців (для дітей впродовж 2–3 місяців) після нормалізації рівня гемоглобіну.

Розрахунок лікувальної дози варто проводити тільки по елементарному (активному) залізу. Знаючи концентрацію елементарного заліза в лікарському засобі й обчисливши його добову терапевтичну дозу, легко визначити добову кількість препарату, необхідного для прийому. Краще призначати препарати заліза з достатнім вмістом елементарного заліза. Знаючи вміст елементарного заліза в препарат і з огляду на необхідну терапевтичну дозу заліза, визначають добову кількість препарату для прийому:

**Добова кількість препарату заліза =
Терапевтична доза Fe / Кількість Fe у препараті**

Призначають оральні форми заліза дорослим: з легким та середнім ступенем важкості ЗДА — із розрахунку (1 - 1,5) мг елементарного заліза/кг маси. При важкому перебігу — 2 мг/кг елементарного заліза/кг маси.

4. Для парентерального введення призначають препарати лише за спеціальними показаннями.

5. Препарати заліза для внутрішнього вживання краще поєднувати з невеликими дозами аскорбінової кислоти, оскільки вона посилює всмоктування і засвоєння заліза.

6. Профілактичне призначення препаратів заліза проводиться: всім жінкам, у яких протягом багатьох років менструації продовжується понад 5 днів; вагітним з явним або прихованим дефіцитом заліза препарати заліза необхідно приймати протягом всього періоду вагітності, а також після пологів і в період лактації; постійним донорам після здачі крові необхідно призначати препарати заліза протягом 2 тижнів. Зручними є засоби заліза, що містять 30-40 мг елементарного заліза, наприклад, фенюльс. Для профілактики дефіциту заліза у донорів необхідно обмежити здачу крові жінкам до 1 - 2 рази на рік, чоловікам — до 2 — 3 разів.

V₁₂ (фолієво) - дефіцитна анемія

V₁₂(фолієво) - дефіцитні анемії — це група анемії, за яких спостерігається порушення синтезу ДНК і РНК, що призводить до порушення кровотворення, появи у кістковому мозку мегалобластів, руйнування еритрокаріоцитів в кістковому мозку, зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну, лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії, а також до змін деяких органів і систем (нервової системи, системи травлення).

Вітамін V₁₂-дефіцитна анемія є захворюванням системи крові із групи мегалобластних анемії. Мегалобластні анемії (МА) характеризуються мегалобластичним типом кровотворення з неефективним еритропоезом, відповідною картиною периферичної крові та специфічними клінічними проявами. В основі їх виникнення та розвитку лежать порушення процесів синтезу РНК та ДНК у гемопоетичних клітинах кісткового мозку, які виникають внаслідок дефіциту вітаміну V₁₂, фолієвої кислоти. У клінічній практиці найчастіше зустрічаються МА, які обумовлені дефіцитом вітаміну V₁₂, фолатів та поєднанням вище означених факторів.

Етіологія та патогенез

Вітамін V₁₂ міститься тільки у продуктах тваринного походження, насамперед, печінці, м'ясі, яйцях та рибі. Добова потреба дорослих у вітаміні V₁₂ складає 3-4 мкг. Деяка кількість вітаміну V₁₂ синтезується мікрофлорою кишечника. Прийнятий із їжею вітамін V₁₂ під дією протеолітичних ферментів зі зв'язаного із білками стану в шлунку вивільняється і з'єднується із внутрішнім фактором (ВФ). ВФ є глікопротеїном, який виробляється парієтальними клітинами тіла і фундальної частини шлунка. Комплекс ВФ - вітамін V₁₂, взаємодіючи із рецепторами мікрворсинок слизової оболонки дистальної частини здухвинної кишки, всмоктується в ентероцити. Всмоктування фізіологічних доз вітаміну V₁₂ відбувається при нейтральному рН в присутності іонів Ca²⁺. Цей процес активний, енергетично залежний. В клітинах слизової оболонки кишки вітамін V¹² транспортується до мітохондрій, звідки після певних перетворень потрапляє в систему кровообігу портальної вени, де зв'язується з білками плазми, головним чином — транскобаламіном-II і в незначних кількостях — транскобаламіном I та/або III. У плазмі крові вітамін V₁₂ знаходиться у вигляді коензимів: метилкобаламіну, 5-дезоксаде-нозилкобаламіну та гідроксикобаламіну. Метилкобаламін необхідний для процесів гемопоезу, а саме — для синтезу тимідинмонофосфату, який входить до складу ДНК.

Патогенез V₁₂-дефіцитної анемії

Дефіцит вітаміну V₁₂ проявляється підвищенням рівня метилмалонової кислоти у крові, її екскрецією з сечею. Депонується вітамін V₁₂ переважно в печінці. Є дані, що вітамін-V₁₂-дефіцитна анемія виникає лише через 2-4 роки після припинення надходження вітаміну V₁₂ до організму, коли повністю вихолощується його депо. Вітамін V₁₂ бере участь в діяльності ряду ферментних систем, як проміжний переносник метильної групи. Участь ціанкобаламіну в процесах трансамінування забезпечується його ліпотропними властивостями, а в біосинтезі нуклеїнових кислот — визначає вплив

на процесі поділу клітин. Дефіцит вітаміну В₁₂ проявляється змінами кровотворної системи, слизової травного тракту та ознаками ураження нервової системи. Авітаміноз В₁₂ може виникати при тривалому недостатньому надходженні вітаміну В₁₂ в організм із їжею, і може спостерігатись у вегетаріанців при тривалій відсутності у раціоні продуктів тваринного походження. Іншими причинами дефіциту вітаміну В₁₂ можуть бути: тотальна гастректомія, рак шлунка, поліпи шлунка і кишечника, регіональні ентерити, резекції тонкої кишки, хронічний алкоголізм, дивертикули травного тракту, інвазії глистів, спру, аутоімунні процеси, вагітність, вроджена нестача ВФ або білка-носія транскобаламіна.



При вітамін-В₁₂-дефіцитній анемії завжди виявляють атрофію слизової оболонки шлунка: від поверхневого гастриту до повної або значної недостатності секретії, в тому числі і ВФ. Гастрит, як правило, прогресує, як і прогресує зменшення шлункової секретії. Спочатку зникає секретія хлористоводневої кислоти, потім пепсину і ВФ.

Патогенез основних проявів та ускладнень В₁₂-дефіцитної анемії



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

В₁₂-дефіцитні анемії

I. Екзогенний дефіцит вітаміну В₁₂ (дефіцит вітаміну в продуктах харчування)

II. Дефіцит вітаміну В₁₂ внаслідок ендогенних факторів.

1. Порушення секреції внутрішнього фактору Кастла (хворі після резекції шлунку, гастрит типу А)
2. Ураження тонкої кишки (порушення всмоктування комплексу вітамін В₁₂ - внутрішній фактор)
3. Конкурентне поглинання великої кількості вітаміну В₁₂ в кишках: целиакія, синдром «сліпої петлі», множинний дивертикульоз тонкої кишки, діфілоботріоз

III. Спадкові форми В₁₂(фолієво)- дефіцитної анемії (виявляються в дитинстві).

- 1 Спадкове порушення секреції внутрішнього фактору Кастла
- 2 Синдром Імерслунд-Гресбека
- 3 Спадковий дефіцит транскобаламіну II

Фолієво - дефіцитні анемії

I. Екзогенний дефіцит фолієвої кислоти.

1. Дефіцит внаслідок недостатнього харчування
2. Підвищена потреба організму

II. Дефіцит фолієвої кислоти внаслідок ендогенних факторів.

1. Особи, що перенесли резекцію тонкої кишки, особливо порожньої
2. Спру
3. Целиакія
4. Синдром «сліпої петлі»
5. Особи, що довго приймали фенобарбітал, дифенілгідантоїн, хіміопрепарати
6. Хворі на алкоголізм

III. Спадкове порушення транспорту фолієвої кислоти через стінку тонкої кишки

Клініка

Зазвичай, хворі звертаються до лікаря в стадії виразної анемії. Шкіряні покриви мають лимонно-жовтий відтінок, який обумовлений блідістю та іктеричністю. На шкірі може спостерігатись дифузна або плямиста пігментація. При глибокій анемії може мати місце субфебрилітет. Втрата маси тіла, як правило, обумовлена анорексією. Скарги хворих на втрату апетиту, печію, нудоту, блювання, дискомфорт в епігастрії іноді вимушують лікаря запідозрити злякисну пухлину травного тракту, виразкову хворобу тощо. Глосит Гентера, який зустрічається у (25 - 50)% хворих, є класичним, але не обов'язковим симптомом цього захворювання. Язик при дефіциті В₁₂ стає гладеньким і блискучим. Іноді відбувається ураження слизових щік, ясен, глотки, стравоходу. Однією із ознак вітамін-В₁₂-дефіцитної анемії є діарея, яка, очевидно, обумовлена атрофічними змінами травного тракту та вторинним синдромом мальабсорбції. Печінка може бути дещо збільшеною. Частіше буває збільшена селезінка. Задишка, серцебиття, відчуття перебоїв, слабкість, запаморочення, шум у вухах та інші ознаки анемічної гіпоксії можуть обумовити помилкову діагностику серцево-судинного захворювання. Неврологічний синдром, який, зазвичай, спостерігають при глибокому дефіциті вітаміну В₁₂, частіше буває обумовлений ураженням білої речовини задніх і бокових стовпців спинного мозку (фунікулярний мієлоз) і церебральними порушеннями, іноді — дегенерацією периферичних нервів. Хворі скаржаться на пощипування і оніміння кінчиків пальців, язика, спотворення смаку і нюху. За тривалого та нелікованого захворювання, в розгорнутій стадії вітамін- В₁₂ - дефіцитної анемії з'являються ознаки ураження задніх стовпців спинного мозку — хода стає некоординованою, розвивається атаксія, знижується вібраційна, позиційна чутливість, хворому складно виконати пробу Реберга. При ураженні бокових стовпців спинного мозку виникає прогресуюча загальна слабкість, спастична хода, визначається позитивний симптом Бабинського. Нерідко розвивається гіперрефлексія і клонус стоп. До менш частих неврологічних проявів дефіциту В₁₂ належать: офтальмоплегія, атонія сечового міхура, ретробульбарні неврити. Серйозним ускладненням є зміна психіки у хворих: галюцинації, маніакальні спалахи, параноїдні і шизофренічні стани. Може спостерігатись емоційна неврі-

вноваженість, дратівливість, агресивність. Неврологічна симптоматика з'являється в запущених випадках, але, іноді, церебральні порушення можуть передувати іншим ознакам захворювання.

Діагностика

Найбільш інформативні методи дослідження патологічних станів, що призводять до В₁₂-дефіцитної анемії

Патологічні процеси і захворювання, що призводять до В ₁₂ -дефіцитної анемії	Основні методи дослідження
Пухлина шлунку	Рентгенологічне дослідження шлунку, гастрофіброскопія, біопсія шлунку.
Гастректомія, синдром "сліпої кишки", дивертикули тонкої кишки	Наявність в анамнезі операції резекції шлунку, резекції тонкої кишки, рентгенологічне дослідження шлунку, кишечника.
Глистна інвазія	Гельмінтологічне дослідження.
Спру	Дослідження нейтрального жиру в калі.
Хронічні гепатити, цирози печінки	Функціональні дослідження печінки, біопсія печінки.
Хвороба Аддісона-Бірмера	Дослідження шлункового соку, гастрофіброскопія, неврологічне дослідження.

Лабораторна діагностика

Порушення гемопоезу при вітаміні В₁₂-дефіцитній анемії супроводжується специфічними змінами складу периферичної крові. В мазках крові виявляють макрооцитарний еритроцитоз. Такі еритроцити містять багато гемоглобіну внаслідок чого зона центрального просвітлення у них зменшена або зовсім відсутня. Спостерігають анізо- і пойкилоцитоз еритроцитів, а іноді — внутрішньоклітинні включення: базофільну пунктацію, тільця Жоллі, кільця Кебота, дифузну поліхроматофілію клітин. У периферичній крові можуть виявлятися ортохромні, поліхроматофільні та базофільні ядерні клітини еритроциту. Порушення лейкоцитопоезу в периферичній крові проявляються наявністю незвично великих гранулоцитів (20 - 30 мкм) різних стадій дозрівання, частіше метамієлоцитами. Ядра гігантських метамієлоцитів збільшені абсолютно або відносно до розмірів клітин. Лейкоцитопенія, як правило, глибока, до $1,5 \times 10^9$ /л. Властивою ознакою є наявність гігантських сегментоядерних нейтрофілів, ядра яких мають 8-10 сегментів. Мегакаріоцитопоез при дефіциті вітаміну В₁₂ також порушується. Проявом цього є тромбоцитопенія у периферичній крові, яка іноді сягає $(20-30) \times 10^9$ /л. Різний ступінь змін у периферичній крові при вітаміні В₁₂-дефіцитній анемії залежить від кількісного дефіциту вітаміну В₁₂ в організмі. В цілому гемопоез при вітаміні В₁₂-дефіцитній анемії неефективний, супроводжується значною внутрішньо-кістковою загибеллю якісно неповноцінних клітин. Так, з боку еритроцитопоезу спостерігається внутрішньоклітинний гіпергемоліз, (що проявляється жовтизною слизових оболонок і шкіряного покриву, підвищенням фракції вільного білірубину у сироватці, нерідко — збільшенням селезінки), спостерігається гіперсидеринемія. Кістковий мозок — гіперпластичний. Біохімічні ознаки, які можуть свідчити на користь вітаміні В₁₂-дефіцитної анемії наступні: збільшення активності лактатдегідрогенази у сироватці крові (як наслідок руйнування у кістковому мозку великої кількості мегалобластів, які містять цей фермент), непрямого білірубину як наслідок гемолізу еритроїдних клітин. Диференційна діагностика вітаміні В₁₂-дефіцитної анемії повинна проводитись із фолієводефіцитною анемією, хворобою Ді Гульєльмо, дефіцитом цинку в організмі та захворюваннями і синдромами, які супроводжуються гіперхромією та макроцитозом еритроцитів у периферичній крові та мегалобластичними змінами в кістковому мозку.

Критерії діагнозу В₁₂ (фолієво)-дефіцитної анемії:

- Зміни в аналізах крові: високий кольоровий показник, макроцитоз еритроцитів, ретикулоцитопенія, гіперсегментація нейтрофілів, помірна лейкопенія і тромбоцитопенія.
- В кістковому мозку — мегалобластичне кровотворення.
- Визначення вітаміну В₁₂ в сироватці.

- Визначення метилмалонової кислоти в сечі хворих (при дефіциті вітаміну В₁₂ рівень її підвищується).
- Ознаки фунікулярного мієлозу.
- Зниження секреції соляної кислоти або гістамінрезистентна ахлоргідрія.

Типовий аналіз крові при В₁₂-дефіцитній анемії

Нь	- 60 г/л;
Кількість еритроцитів	- $1,2 \times 10^{12}$ /л;
Колірний показник	- 1,5;

Спостерігається макроцитоз еритроцитів, є мегалоцити, зустрічаються еритроцити з тільцями Жоллі і кільцями Кебота.

Тромбоцити	- 80×10^9 /л;
Лейкоцити	- $2,4 \times 10^9$ /л;
паличкоядерні	- 5%;
сегментоядерні	- 57%;
еозинофіли	- 1%;
лімфоцити	- 35%;
моноцити	- 2%;

Спостерігається гіперсегментація ядер нейтрофілів.

Зразки клінічних діагнозів

1. Мегалобластна (В₁₂-дефіцитна) анемія, целиакія.
2. В₁₂-дефіцитна агастральна анемія, рецидив.

Лікування

Лікування В₁₂-дефіцитної анемії можна розпочинати тільки після проведення аспіраційної біопсії кісткового мозку, оскільки навіть одна ін'єкція вітаміну В₁₂ може викликати трансформацію мегалобластичного типу кровотворення у нормобластичний, а це зведе нанівець інформативність стернальної пункції. Після верифікації діагнозу лікування проводять внутрішньом'язовими ін'єкціями вітаміну В₁₂ (ціанокобаламін). Ціанокобаламін призначають по (500-1000) мкг в/м, 1 раз на добу, щоденно 7-10 днів, а потім дозу зменшують вдвічі і продовжують лікування ще 7 - 10 днів. З 14-20 дня переходять на введення препарату через день в дозі 200 мкг протягом 4-6 тижнів. На 3-4 день від початку лікування при патогенетично обґрунтованому лікуванні у периферичній крові спостерігають збільшення кількості ретикулоцитів, а на 7- 10 день настає ретикулоци-тарний криз, (кількість ретикулоцитів сягає (20 - 60)% і більше).

При фунікулярному мієлозі призначають великі дози вітаміну В₁₂ (1000 мкг щодня) у поєднанні з коферментом вітаміну В₁₂-кобамідом (500 мкг 1 раз на добу, внутрішньом'язово), який бере участь в метаболізмі жирних кислот і покращує функціонування структур спинного мозку і нервових волокон. В означеній дозі вітамін В₁₂ вводиться аж до зникнення клініки мієлоза.

Переливання еритроцитарної маси не є патогенетично обґрунтованим методом лікування при вітаміні В₁₂-дефіцитній анемії і повинно проводитись тільки за життєвими показаннями. Диспансеризація хворих на вітамін В₁₂-дефіцитну анемію здійснюється гематологом або дільничним терапевтом. Хворі щороку оглядаються терапевтом 4-6 разів, а також один раз невропатологом, гінекологом (жінки), оториноларингологом. Загальний аналіз крові контролюється 4 - 6 разів щорічно, а біохімічні показники один раз протягом року. Щорічно призначається фіброгастроскопія, огляд гастроентерологом і проктологом. Профілактичне лікування вітаміну В₁₂-дефіцитної анемії здійснюють 2 рази на рік, застосовуючи по 500 мкг ціанокобаламіну щодня протягом 10—15 днів. Диспансерне спостереження здійснюється протягом всього життя хворого.

При дефіциті фолієвої кислоти її призначають по (5-15) мг/добу.

Прогноз, в цілому, сприятливий.

Апластична анемія

Апластична анемія (АА) є гематологічним синдромом, який обумовлений великою кількістю екзогенних та ендогенних факторів, характерною ознакою якого є якісні та кількісні зміни клітин

гемопоезу та їх мікрооточення, проявом чого є панцитопенія в периферичній крові, гіпоклітинність та жирова інфільтрація кісткового мозку.

Попередній діагноз АА може встановлюватись на підставі загальнодоступних клініко-лабораторних методів дослідження лікарями загальної практики, а уточнення діагнозу і диференційна діагностика у складних випадках проводиться спеціалістами-гематологами. Етапи обстеження хворих на АА включають верифікацію діагнозу, встановлення форми і важкості перебігу захворювання, проведення диференційно-діагностичного пошуку, після чого розпочинають оптимальне патогенетично обгрунтоване лікування.

Існує думка про можливу етіологічну роль вірусів (в молодому віці) та хімічних речовин (в похилому віці). Проте більшість авторів схильні вважати АА поліетіологічним захворюванням. Вірогідну причину АА вдається виявити приблизно у 50% хворих. До можливих етіологічних факторів відносять деякі лікарські препарати (антибіотики, сульфаніламід, препарати золота, нестероїдні протизапальні, заспокійливі засоби, транквілізатори, цитостатики, тощо), хімічні речовини (випари ртуті, кислот, фарбники, лаки, фарби, засоби побутової хімії, бензин, бензол, урсол, тощо), фізичні чинники (іонізуюче випромінювання, ЗВЧ-випромінювання), інфекційні агенти (віруси гепатитів В, С, G, F, ТТ, ретровіруси, паличка туберкульозу, тощо), аутоімунні процеси і захворювання (системний червоний вовчак, синдром Шегрена, еозинофільний асцит, тощо). На сьогодні обговорюються три основні концепції можливих механізмів виникнення порушень кістково-мозкового кровотворення при АА. До них відносять: ураження стовбурових кровотворних клітин, порушення імунологічного контролю за процесами гемопоезу (клітинного і гуморального), дефектність гемопоетичного мікрооточення. Функціональна неповноцінність кровотворної клітини може проявлятися на різних рівнях гемопоезу: як на рівні стовбурової клітини, так і на рівні комітованої клітини. В останньому випадку процес має вибіркового характеру і частіше поширюється тільки на один із паростків кровотворення, прикладом чого є парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку. Разом з тим слід відмітити, що багато з питань етіології та патогенезу АА є до сьогодні не розкритими і потребують подальшого вивчення.

Клініка

Перші клінічні прояви АА бувають різноманітними. В дебюті захворювання важко виділити патогномонічні симптоми. В одних випадках АА розвивається зненацька і швидко закінчується летально, а в інших — має латентний перебіг, особливо у осіб похилого віку. Гострий початок при АА спостерігають у (12- 15)% хворих. Для нього характерним є стрімкий розвиток анемії, виразний геморагічний синдром, часто — наявність пропасниці. Гострий початок, як правило, спостерігають у осіб молодого віку. Частіше АА розвивається поволі, проявляється поступово наростаючими проявами анемічного і геморагічного синдромів. Такий перебіг спостерігають у 85% хворих на АА.

У хворого, який захворів на АА, приводом для первинного звернення до лікаря може бути наростаюча слабкість, в'ялість, блідість, поява задишки і серцебиття при ходьбі, наявність болю в ділянці серця, як прояв анемічної гіпоксії. Такі скарги мають 40 - 72% хворих на АА.

Іноді приводом для звернення до лікаря є геморагічні прояви різного ступеня виразності та локалізації - носові, кровотечі з ясен, шкірні геморагії (від дрібнокрапкових до суцільних), менорагії. Нерідко спостерігають гематурію, кровотечі із травного тракту. Геморагічними проявами АА маніфестує у (70 - 80)% хворих. Клінічні прояви АА, пов'язані із безпосередніми змінами з боку периферичної крові (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), і включають, відповідно, анемічний, геморагічний синдроми та синдром інфекційних ускладнень. Як вже зазначалось, близько 50% хворих при збиранні анамнезу можуть вказати на можливі етіологічні чинники фізичної, хімічної, інфекційної природи. В зв'язку з цим, при опитуванні хворих уточнюють наявність професійної шкідливості, обговорюють побутові умови, перенесені гострі та хронічні захворювання, препарати, які приймалися пацієнтом.

Наявність таких симптомів, як спленомегалія, гепатомегалія, збільшення лімфовузлів не є характерним для АА. Збільшення розмірів печінки може спостерігатись у осіб, які перенесли гепатит, а селезінки — у пацієнтів, що отримували велику кількість гемотрансфузій.

АА частіше розвивається протягом тривалого часу (місяці і роки), може супроводжуватись спочатку редуцією одного з ростків кровотворення з поступовими змінами з боку всіх ростків.

Діагностика

Діагноз апластичної анемії, в основному, верифікується за результатами дослідження периферичної крові і кісткового мозку. Первинне обстеження хворого з підозрою на АА на етапі районної поліклініки повинно включати обов'язковий комплекс досліджень. Це повний клінічний аналіз крові з визначенням кількості ретикулоцитів, дослідження вмісту заліза в сироватці, білірубину, активності трансаміназ, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини та позаочеревинного простору. На етапі районних, міжрайонних та обласних гематологічних кабінетів, окрім вищеназаних досліджень, хворому проводять визначення ало- та аутоантитіл до клітин крові, досліджують аспірат кісткового мозку (підрахунок мієлограми), проводять гістологічне дослідження трепанобіоптатів здухвинної кістки з визначенням об'ємів, які займає кровотворна і жирова тканина, оцінюють зміни в складі і розміщенні кровотворних клітин і структур мікрооточення.

В спеціалізованих гематологічних відділеннях, крім названих, проводять ряд додаткових досліджень. Це проба Хема та сахарозна — для диференційної діагностики з пароксизмальною нічною гемоглобінурією, особливо у пацієнтів з ознаками гемолізу, помірним пригніченням кістково-мозкового кровотворення. Визначають колонієутворюючу здатність клітин — попередниць гемопоезу. Це необхідно для проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями, які супроводжуються депресіями гемопоезу, а також для оцінки динаміки змін функціонального стану кістково-мозкових клітин. Визначення аутоантитіл до мієлокаріоцитів є необхідним для виявлення форм АА з наявністю антитіл до мієлокаріоцитів. Досліджують субпопуляційний склад лімфоїдних клітин крові і кісткового мозку з використанням моноклональних антитіл, визначають імунологічну активність Т-клітин, імуноретикюляторний індекс для оцінки ступеня змін імунного статусу хворого, найбільш раціонального підбирання доз препаратів імунодепресивної дії.

В аналізах периферичної крові пацієнтів з АА виявляють різного ступеня виразності нормохромну анемію, коливання концентрації гемоглобіну можуть сягати від 35 г/л до 110 г/л. Властивим є наявність, поряд з анемією, лейкопенії з гранулоцитопенією і відносним лімфоцитозом. Тромбоцитопенія часто глибока, іноді до поодиноких тромбоцитів в мазках крові. Спостерігають значне підвищення ШОЕ, особливо у разі виразної анемії, вогнищ некрозу та масивних геморагій. Особливістю АА є зменшення кількості ретикулоцитів в периферичній крові. Це є проявом гіпорегенераторного характеру АА.

Поява в периферичній крові еритрокаріоцитів (нормобластів), морфологічно змінених еритроцитів і лейкоцитів не є характерним для АА.

Вміст заліза в сироватці крові хворих на АА нормальний або дещо підвищений.

Аспіраційна біопсія кісткового мозку дозволяє виявити зменшення загальної кількості мієлокаріоцитів, а також пригнічення всіх паростків гемопоеза. При підрахунку мієлограми виявляють значні порушення з боку кістково-мозкового кровотворення. Аспірат (пунктат) кісткового мозку, як правило, бідний ядровмістними елементами. Звертає увагу зниження сумарного процентного вмісту клітинних елементів гранулопоезу як за рахунок зменшення вмісту молодих форм клітин нейтрофільного ряду, так і зрілих гранулоцитів. Часто підмічають підвищення відносного вмісту лімфоцитів та плазматичних клітин. Спостерігають затримку дозрівання клітин еритроїдного ряду на стадії поліхроматофільних нормобластів (еритрокаріоцитів). При цьому активність еритроцитоза, в цілому, за даними мієлограми, може бути як зниженою так і дещо підвищеною. Мегакаріоцити зустрічаються в малій кількості, часто з дегенеративними змінами, порушеннями відшнуровування тромбоцитів. В пунктаті виявляють в значних кількостях жирові клітини та елементи стромального походження.

Оцінюючи мієлограму хворих з підозрою на АА слід пам'ятати, що на початкових етапах захворювання можна отримати багатий пунктат кісткового мозку, якщо він аспірований із ділянки збереженого гемопоезу. Кістковий мозок при АА ушкоджується нерівномірно. В таких випадках правильно оцінити стан кістково-мозкового кровотворення допоможе гістологічне дослідження трепанобіоптату здухвинної кістки. Це дослідження слід вважати обов'язковим для пацієнтів з підозрою

на АА. Дослідження трепанобіоптатів здухвинної кістки при АА проводять за загальноприйнятою методикою. Здійснюють передню або задню трепанобіопсію.

В гістологічних препаратах трепанобіоптатів хворих АА виявляють аплазію кісткового мозку із заміщенням кровотворної тканини на жирову.

За помірної важкості захворювання на фоні жирової тканини можуть зустрічатись окремі ділянки збереженого гемопоеза. Мегакаріоцити зустрічаються рідко, або відсутні. Можуть виявлятися ділянки з крововиливами. За важкістю перебігу АА, весь об'єм міжба-лочних проміжків заповнений жировою тканиною, серед якої зустрічаються лімфоцити, плазматичні клітини, поодинокі мастоцити, макрофаги, які містять в цитоплазмі гемосидерин.

Біохімічні дослідження не відіграють суттєвого значення при верифікації діагнозу АА, але є важливими для оцінки функції печінки і нирок, оскільки ряд препаратів, які застосовують при лікуванні АА, мають гепато- та нефротоксичну дію.

Імунологічні дослідження при АА проводять при визначенні груп крові за системою АВО та резус, а також при проведенні HLA-типування при підборі донора кісткового мозку для трансплантації.

Вірусологічні дослідження при АА зводяться до визначення наявності, або відсутності анти-тіл до цитомегаловірусної інфекції (CMV). Це необхідно для того, що серонегативні за CMV-інфекцією хворі повинні отримувати CMV-негативні компоненти крові. За необхідності виявляють наявність маркерів гепатитів, насамперед, гепатиту В, С. За парціальної червоноклітинної аплазії визначають ознаки інфікування парвовірусом В19.

Рентгенологічні дослідження хворим на АА проводять для визначення і уточнення можливих вогнищ інфекції. У осіб молодого віку проводять рентгенологічні дослідження кісток рук для виключення анемії Фанконі.

УЗД черевної порожнини і позаочеревинного простору дозволяє виявити аномалії нирок у дітей і осіб молодого віку, що може свідчити на користь анемії Фанконі.

За наявності сплено- і гепатомегалії діагноз АА є маловірогідним, частіше свідчить про гемобластоз.

Цитогенетичні дослідження в складних випадках допомагають виключити анемію Фанконі і мієлодиспластичний синдром (МДС), для яких є властивими цитогенетичні аномалії.

Критерії діагнозу апластичної анемії:

- концентрація гемоглобіну менше ніж 100 г/л, або показника гематокриту нижче 30%;
- кількість лейкоцитів периферичної крові менше $3,5 \times 10^9$ /л, або гранулоцитів менше $1,5 \times 10^9$ /л;
- кількість тромбоцитів в периферичній крові менше $50,0 \times 10^9$ /л.

Діагноз апластичної анемії вважають достовірним за наявності двох із трьох названих критеріїв у поєднанні з гіпоклітинним кістковим мозком за відсутності бластних форм в периферичній крові і кістковому мозку.

Диференціальна діагностика

Диференційну діагностику апластичної анемії проводять із захворюваннями які супроводжуються панцитопенією.

Захворювання, які супроводжуються панцитопенією

1. Захворювання, які супроводжуються інфільтрацією і заміщенням нормального кісткового мозку

- Гострі лейкемії
- Волосатоклітинна лейкемія
- Остеомієлофіброз
- Множинна мієлома
- Метастатичні форми рака
- Злоякісні лімфоми
- Хвороба Альберт-Шенберга

2. Захворювання та стани, які пов'язані з хворобою селезінки

- Синдром гіперспленізма

- Хвороба Німана-Пика
 - Хвороба Гоше
 - Хвороба Леттерера-Сиве
3. Інфекційні хвороби
- Бруцельоз
 - Кала-азар
 - Туберкульоз
 - Сифіліс
 - Вірусний гепатит
4. Вроджені захворювання і синдроми
- Хвороба Сіммондса
 - Синдром Швахмана-Діаманда
 - Синдром Фанконі
5. Інші захворювання і синдроми
- Мієлодиспластичний синдром
 - Пароксизмальна нічна гемоглобінурія
 - Мегалобластні анемії
 - Дефіцит вітаміну В₁₂
 - Дефіцит фолієвої кислоти
 - Дифузний еозинофільний фасциїт
 - Системний червоний вовчак

Типовий аналіз крові під час апластичної анемії

Нь	- 40 г/л;
Кількість еритроцитів	- $1,2 \times 10^{12}$ /л;
Колірний показник	- 1,0;
Ретикулоцити	- 1,0;
Тромбоцити	- 40×10^9 /л;
Лейкоцити	- $1,4 \times 10^9$ /л;
Паличкоядерні	- 1%;
сегментоядерні	- 30,5%;
лімфоцити	- 62%;
моноцити	- 6,5%;
ШОЕ	- 35 мм/год.

Лікування

Лікування апластичної анемії є і нині значною мірою невирішеною проблемою, оскільки відсутні фундаментальні знання про її патогенез, існує високий ризик фатальних ускладнень лікування при важких формах перебігу. Більшість сучасних методів лікування розроблено переважно на підставі емпіричних результатів дослідження. Двома провідними напрямками в лікуванні апластичної анемії є заходи, спрямовані на відновлення кістково-мозкового кровотворення і профілактику геморагічних та інфекційних ускладнень і проявів анемії. Лікування доцільно розпочинати негайно після встановлення діагнозу. Основний стратегія консервативного лікування - імуносупресія.

Використання циклоспорину А дозволяє отримати відповідь близько у третини хворих. Припускають, що механізм дії циклоспорину А пов'язаний із незворотною та специфічною дією на генном стовбурової клітини, гальмуванням апоптозу, пригніченням продукції інтерлейкіну-2. Препарат не впливає на макрофагальну ланку імунітету і, як наслідок, не зменшує резистентності організму до інфекції. Доза циклоспорину А коливається від 5 до 10 мг/кг на добу в два приймання, її регулюють за рівнем креатиніну в сироватці крові. Тривалість курсу в середньому становить 3-10 місяців.

Антилімфоцитарний глобулін призначають у дозі 15 мг/кг на добу у вигляді тривалої, (8 - 12)-годинної, внутрішньовенної інфузії щодобово протягом 8 - 10 діб.

Антитромбоцитарний глобулін призначають у дозі 0,75 мг/кг на добу у вигляді тривалої, (4 - 5)-годинної, внутрішньовенної інфузії щодобово протягом 8-10 діб.

Серед побічних ефектів застосування зазначених препаратів є висока частота алергійних реакцій негайного (анафілактичний шок) і сповільненого (сироваткова хвороба, кропив'янка, міалгії, артралгії, гіпертермія) типу.

Кортикостероїди тривалий час розглядали як один із ефективних методів лікування апластичної анемії. Однак тепер доведено, що ремісія після терапії кортикостероїдами спостерігається лише у 12 % пацієнтів, а комбінація кортикостероїдів із андрогенами не покращує результатів лікування. Високі дози метилпреднізолону (0,5 -1г на добу внутрішньовенно протягом 5 діб) можуть бути рекомендовані як альтернативна форма імуносупресивної терапії хворих з важким перебігом. Висока частота ускладнень (важка форма стероїдного цукрового діабету, артеріальна гіпертензія, інфекційні ускладнення) не завжди дозволяє його застосовувати.

На сьогодні трансплантація кісткового мозку є єдиним радикальним методом лікування апластичної анемії, оскільки в частині випадків може забезпечити відновлення нормального гемопоезу.

Замісну терапію компонентами крові проводять згідно з обґрунтованими показаннями до її призначення. Показання до трансфузії еритроцитів:

- рівень гемоглобіну нижче 80 г/л;
- показник гематокриту менше 30 %.

Загрозу системної чи локальної інфекції визначають за рівнем гранулоцитів. Фактором надвисокого ризику виникнення інфекції слід вважати рівень гранулоцитів нижчий ніж $0,2 \times 10^9$ /л, високого — у діапазоні $(0,2 - 0,5) \times 10^9$ /л і помірного — понад $0,5 \times 10^9$ /л.

Для зменшення ризику крововиливів і місцевих запальних процесів внутрим'язові та підшкірні ін'єкції не проводять. У разі виникнення гарячки хворим призначають емпіричну антибактеріальну терапію антибіотиками, які в першу чергу пригнічують грамнегативну мікрофлору. Використання андрогенів як самостійного методу лікування апластичної анемії може бути виправданим за її хронічного неагресивного перебігу. Найчастіше застосовують тестостерону пропіонат, метилтестостерон, оксиметолон у початковій дозі 1 — 2 мг/кг на добу. Лікування триває в середньому 1-3 міс.

Спленектомію, як метод лікування апластичної анемії, в останні роки практично не застосовують.

Оцінка результатів лікування

Повною ремісією вважають стан, коли у хворого рівень гемоглобіну в периферійній крові становить понад 100 г/л, кількість гранулоцитів — понад $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитів — більше ніж $100,0 \times 10^9$ /л.

За часткову ремісію прийнято вважати стан хворого на апластичну анемію, при якому концентрація гемоглобіну — понад 80 г/л, кількість гранулоцитів — понад $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитів — більше ніж 20×10^9 /л. Критерії клініко-гематологічного поліпшення: позитивна динаміка гематологічних показників, зменшення потреби в замісній гемокомпонентній терапії протягом 2 місяці і більше. Ознаками відсутності позитивної відповіді на лікування є збереження необхідності гемотрансфузійної терапії на фоні прогресуючих зрушень вихідних гематологічних показників.

Диференціально-діагностичні ознаки основних анемічних станів

Анемія	Кольоровий показник	Кількість ретикулоцитів	Вміст сироваткового заліза	Кількість тромбоцитів	Кількість лейкоцитів	Кістковий мозок
Залізодефіцитна анемія	<1	Норма	Знижено	Норма	Норма	Помірна гіперплазія еритроїдного паростку
Анемії, пов'язані з порушенням синтезу гема	<1	Норма	Збільшено	Норма	Норма	Помірна гіперплазія еритроїдного паростку, збільшення сідеробластів
Гемолітичні анемії	≥1; при таласемії <1	Збільшено	Норма або помірно збільшено	Норма або знижено	може бути збільшено при кризах	Виразна гіперплазія еритроїдного паростку
B ₁₂ (фолієво)-дефіцитна анемія	>1	Знижено	Норма або помірно збільшено	Помірно знижено	помірно знижено	Мегалобластичне кровотворення
Апластична анемія	1	Знижено	Норма або помірно збільшено	Різко знижено	різко знижено	Пригнічення усіх паростків кісткового мозку
Постгеморагічна анемія	1	Збільшено	Норма або помірно зменшена	Помірно підвищено	помірно підвищено	Помірна гіперплазія еритроїдного та мегакаріоцитарного паростків

Гемолітична анемія

Гемолітичні анемії — це велика група захворювань, що відрізняються за етіологією, патогенезом, клінічною картиною, методами лікування, головною ознакою яких є підвищений розпад еритроцитів та скорочення тривалості їх життя.

Патологічний гемоліз може бути внутриклінічний або внутри-судинний. Гемолітичні анемії бувають спадкові або набуті.

Класифікація гемолітичних анемії [А.І. Воробйов, 1985]

I. Спадкові гемолітичні анемії.

1. Спадкові ГА, обумовлені порушенням мембрани еритроцитів.

- а) Спадковий мікросфероцитоз.
- б) Спадковий еліпсоцитоз.
- в) Спадковий стоматоцитоз.
- г) Спадковий піропоекілоцитоз.

д) ГА, обумовлена спадковою відсутністю Rh-антигенів.

е) ГА, обумовлена порушенням структури ліпідів

- спадкова абеталіпопротеїдемія;

- спадковий дефіцит активності лецитин-холестерин-ацетилтрансферази;

- спадкова ГА з внутрішньосудинним гемолізом, обумовлена порушенням складу жирних кислот і ознаками комплемент-чутливості еритроцитів.

2. Спадкові ГА, обумовлені порушенням активності ферментів еритроцитів

а) Спадкова ГА, обумовлена дефіцитом активності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенези еритроцитів.

б) Спадкова ГА, обумовлена дефіцитом активності піруваткінази еритроцитів.

3. Таласемії.

4. Анемії, обумовлені порушенням структури ланцюгів глобіну.

а) Анемії у носіїв гемоглобіну, що змінює структуру в умовах гіпоксії.

б) Серпоподібноклітинна анемія.

в) Анемія у носіїв аномальних стабільних гемоглобінів.

г) Анемії у носіїв аномальних нестабільних гемоглобінів.

II. Набуті ГА.

1. ГА, обумовлені дією антитіл (іmunні).

а) Аутоіmunні ГА проти антигенів еритроцитів периферичної крові:

- з неповними тепловими аглютинінами;

- з тепловими гемолізинами;

- з повними холододовими аглютинінами;

- пароксизмальна холодова гемоглобінурія.

б) Парціальна червоноклітинна аплазія.

2. Хвороба Маркіафава-Мікелі (пароксизмальна нічна гемоглобінурія).

3. ГА, обумовлена механічним ураженням еритроцитів.

а) Механічний гемоліз при протезуванні судин і клапанів серця.

б) Маршова гемоглобінурія.

в) Гемолітико-уремічний синдром.

4. Гемолітична анемія, обумовлена дефіцитом вітаміну С.

Диференціально-діагностичні ознаки вродженої і набутої гемолітичної анемії

Клінічні синдроми захворювання	Гемолітична анемія	
	Вроджена	Набута
Початок хвороби	В ранньому дитячому віці	В більш зрілому віці
Сімейно-спадковий характер захворювання	Часто	Відсутній
Тривалість захворювання	Десятки років	Від кількох тижнів до кількох років
Перебіг хвороби	Хронічний з тривалими ремісіями	Циклічний - з важкими гемолітичними кризами
Жовтяниця	Значно виражена	Незначна
Аномалії розвитку («баштовий» череп, сідлоподібний ніс, високе стояння твердого піднебіння)	Часто спостерігається	Відсутні
Трофічні виразки литок	Часто спостерігається	Відсутні
Анемія	Помірно виражена	Як правило, важкого ступеня
Осмотична резистентність еритроцитів	Різко знижена (0,6 - 0,7)	Незначно знижена (0,52 — 0,56)
Розмір еритроцитів	Мікроцитоз	Норма або макроцитоз
Проба Кумбса	Негативна	Позитивна

Основні диференціально-діагностичні ознаки спадкового мікросфероцитозу та деяких захворювань

Захворювання	Спадковість	Вміст білірубину	Збільшення печінки	Збільшення селезінки	ОРЕ	Вміст ре-тикулоцитів	Вміст сироваткового Fe
Спадковий мікросфероцитоз	Є	Помірно збільшене	На весь час	Постійно	Знижена	Збільшений	Помірно збільшений
Хронічний гепатит	Відсутня	Збільшений прямий	Завжди	Не постійно	Норма	Норма	Норма
Доброякісна залізодефіцитна анемія	Є	Помірно збільшений прямий	Інколи помірно	Відсутнє	Норма	Норма	Норма
Постгеморагічна та залізодефіцитна анемія	Відсутня	Норма	Відсутнє	Відсутнє	Норма	Норма	Знижений

Примітки: ОРЕ — осмотична резистентність еритроцитів.

Основні диференціально-діагностичні ознаки аутоімунної та інших гемолітичних анемій

Анемія	Провокаційні фактори	Спадковість	Морфологія еритроцитів	ОРЕ	Проба Кумбса	Гемосидеріурія
Аутоімунна гемолітична анемія	Вірусні інфекції, холод	Відсутня	Мікросфероцитоз, іноді макроцитоз	Знижена	Позитивна	Може бути
Спадковий мікросфероцитоз	Інфекції	Є	Постійно мікросфероцитоз	Знижена	Негативна	Відсутня
Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	Деякі ліки	Є	Макропаноцитоз, тільця Гейнца	Підвищена	Негативна	Часто
Хвороба Маркіафава-Мікелі	Інфекції, гемотрансфузії, препарати заліза	Відсутня	Без особливостей	Є 2 популяції еритроцитів - із зниженою та підвищеною	Негативна	Весь час
Талассемія	Відсутні	Є	Мішенеподібний	ОРЕ може бути підвищеною	Негативна	Відсутня

Лабораторні методи дослідження

Лабораторні методи	Метод найбільш інформативний при:
Загальний аналіз крові з підрахуванням ретикулоцитів	Всіх формах
Морфологічне дослідження еритроцитів	Всіх формах
Білірубін в сироватці крові.	Всіх формах
Гемоглобін і гемосидерин сечі	Всіх формах

Рівень вільного гемоглобіну в сироватці крові	Всіх формах
Осмотична стійкість еритроцитів	Хворобі Мінковського-Шоффара
Дослідження ферментів в еритроцитах	Ферментопатії
Електрофорез гемоглобіну	Гемоглобінопатії
Сахарозна хвороба Хартмана, кислотний тест Хема	Хвороба Маркіафава-Мікелі
Проба Кумбса	АГА

Зразок клінічних діагнозів

1. Спадковий мікросфероцитоз (хвороба Мінківського-Шоффара), гемолітичний криз, сплено-гепатомегалія.
2. АГА (аутоімунна гемолітична анемія), гостра форма, гемолітичний криз.
3. Хвороба Маркіафава-Мікелі, гемолітичний криз.

Лікування

Захворювання	Лікування
Спадковий мікросфероцитоз (хвороба Мінківського-Шоффара).	Спленектомія — радикальний метод лікування
Анемія внаслідок дефіциту активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.	Симптоматична терапія, переливання еритромаси, ізотонічного розчину хлориду натрію, 5% розчину глюкози, еривіт, рибофлавін та інше.
Аутоімунні гемолітичні анемії	Кортикостероїдні гормони (преднізолон 40 - 60 мг/дів при відсутності ефекту підвищується до 100 мг/дів, спленектомія, імунодепресанти: 6-меркаптопурин, імуран, хлорбутин, метотрексат, циклофосфамід, антилімфоцитарний глобулін, переливання еритромаси, підібраної за реакцією Кумбса.
Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (хвороба Маркіафава-Мікелі)	Трансфузії відмитих еритроцитів неробол по 30 - 50 мг протягом 2-3- місяців, токоферол (вітамін С), антикоагулянти при наявності тромбо-типичних ускладнень, трансплантація кісткового мозку.

VI. План та організаційна структура заняття – див. додаток 1

VII. Матеріали контролю та методичного забезпечення заняття

А. Матеріали контролю та методичного забезпечення початкового етапу заняття

Питання для контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь:

- Сформулюйте визначення поняття анемії
- Визначте етіологію анемії.
- Вкажіть ключові ланки патогенезу анемії.
- Наведіть основні положення сучасної клінічної класифікації анемії.
- Назвіть типові клінічні прояви анемії
- Складіть план лабораторного та інструментального обстеження хворого на анемію.
- Вкажіть ускладнення анемії.
- Назвіть принципи лікування анемії.
- Вкажіть основні групи препаратів, які використовуються при лікуванні хворих на анемію.

Тести та завдання вихідного рівня знань:

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

- A. Гіпопластична анемія.
- B. Гострий лейкоз.
- C. Хронічна променева хвороба.
- D. Агранулоцитоз.
- E. V_{12} - дефіцитна анемія.

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

- A. Дефіцит вітаміну V_{12} .
- B. Крововтрата.
- C. Інтоксикація.
- D. Гемоліз еритроцитів.
- E. Дефіцит фолієвої кислоти.

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

- A. Гемолітична анемія.
- B. Залізодефіцитна анемія.
- C. Еритремія.
- D. Апластична анемія.
- E. V_{12} - фолієводефіцитна анемія.

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

- A. Порушення синтезу РНК та ДНК клітин.
- B. Залізодефіцитна.
- C. Гемолітична.
- D. Апластична.
- E. Пірідоксиндефіцитна.

5. Чоловіку, 65 років, після обстеження встановлений діагноз V_{12} -дефіцитної анемії, призначене лікування. Через тиждень був взятий контрольний аналіз крові. Що буде раннім критерієм ефективності проведеної терапії?

- A. Збільшення кількості лейкоцитів.
- B. Підвищення рівня гемоглобіну.
- C. Зниження КП крові.
- D. Нормобластичне кровотворення.
- E. Збільшення кількості ретикулоцитів.

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

- A. Переливання цільної крові.

- В. Препарати заліза парентерально.
- С. Переливання еритроцитарної маси.
- Д. Препарати заліза внутрішньо.
- Е. Вітамін В₁₂ в/м.

7. Жінка 60 років скаржиться на загальну слабкість, відчуття тяжкості в епігастральній ділянці, «відрижку» після їжі. Об'єктивно: температура тіла 36,6°C; ЧДР — 20/хв.; пульс — 96/хв.; АТ — 115/70 мм. рт. ст. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді. Аналіз крові: Ер. — $2,0 \times 10^{12}$ /л; Нв — 100 г/л; КП — 1,5; ШОЕ — 28 мм/год. Виявлені антитіла до парієтальних клітин шлунка. Яка найбільш краща тактика лікування анемічного синдрому у хворої?

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

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

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

9. До гематологічного відділення госпіталізовано жінку, 24 років, зі скаргами на біль у поперековій ділянці, у правому підребер'ї, різку слабкість. Тиждень тому перехворіла на грип. Об'єктивно: шкіра та слизові оболонки бліді та жовтяничні, печінка на 1 см виступає з-під реберної дуги, чутлива. В крові: Ер. — 2×10^{12} /л; Нв — 64 г/л; КП — 0,9; Л. — 12×10^9 /л; рет. — 8%. Білірубін — 38 мкмоль/л; переважно за рахунок непрямого. Пряма проба Кумбса — позитивна. Який попередній діагноз?

- А. Хвороба Маркіафави-Мікелі.
- В. Набута імунна гемолітична анемія.
- С. Природжена гемолітична анемія.
- Д. Хвороба Аддісона-Бірмера.
- Е. Гіпопластична анемія.

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

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

Еталони відповіді на тестові запитання:

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

Б. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття

Професійний алгоритм виконання курації хворого (орієнтовна карта) для формування практичних навичок та вмінь

№	Завдання	Послідовність виконання	Зауваження, попередження щодо самоконтролю
1	Провести об'єктивне обстеження хворого на анемію: залізодефіцитну анемію (ЗДА), В ₁₂ -дефіцитну анемію (ДА), апластичну анемію (АА), постгеморагічну анемію, гемолітичні анемії (ГА).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Провести збір скарг, анамнезу захворювання. 2. Ретельно зібрати анамнез життя пацієнта. 3. Провести огляд хворого. 4. Дослідити шкіру, периферійні лімфовузли, селезінку 5. Дослідити серцево-судинну систему пацієнта (пальпація, перкусія). 6. Провести аскультацію серця та магістральних судин. 7. Дослідити систему органів дихання (перкусія). 8. Провести дослідження системи травлення 	<p>Звернути увагу на особливості, характеристики та умови виникнення больового синдрому.</p> <p>Встановити наявність факторів ризику та супутніх захворювань, які сприятимуть ускладненню перебігу</p> <p>Оцінити загальний стан хворого, положення у ліжку, колір та вологість шкіри та слизових оболонок . Виявити блідість та підвищену вологість шкіри, ціаноз губ.</p> <p>Оцінити локалізацію, розміри лімфатичних вузлів та наявність гепато-спленомегалії , геморагічних ускладнень .</p> <p>Звернути увагу на ритмічність пульсу, наявність дефіциту пульсу, його напругу і величину на обох руках, верхівковий поштовх, його властивості, границі абсолютної та відносної серцевої тупості, їх зміни, ЧСС (тахі- чи брадикардія, екстрасистолія), АТ (підвищення, потім зниження САТ).</p> <p>Звернути увагу на ослаблення I тону, акцент II тону на легеневій артерії, появу шумів та додаткових III, IV тонів.</p> <p>Встановити наявність задишки, відтінку перкуторного звуку над легенями.</p> <p>Виявити зміни, що характерні для виразки шлунку (пальпаторна болючість у епігастрії, локальна напруга м'язів, перкуторна болісність в епігастрії).</p>
2	Сформулювати попередній діагноз.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сформулювати та попередній діагноз. 2. Обґрунтувати всі складові попереднього діагнозу на підставі даних скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивного обстеження 	<p>Базуючись на сучасній класифікації сформулювати попередній діагноз та обґрунтувати кожен його складову.</p>

1	2	3	4
3	Оцінити показники додаткових лабораторних та інструментальних досліджень.	1. Оцінити дані розгорнутого клінічного аналізу крові. 2. Оцінити дані мієлограми.	Звернути увагу на наявність анемії, підвищення ШОЕ.
4	Інтерпретувати дані додаткових інструментальних досліджень.	1. Інтерпретувати дані Ro-графії органів грудної клітки та червоної порожнини 2. Оцінити дані внутрішньошлункової рН-метрії	Звернути особливу увагу на ознаки порушення пасажу барію по ШКТ (рефлюкси, стенози), прямі та непрямі ознаки виразок та ін
5.	Провести диференційну діагностику. У хворого на анемію: залізодефіцитну анемію (ЗДА), В ₁₂ -дефіцитну анемію (ДА), апластичну анемію (АА), постгеморагічну анемію, гемолітичну анемію (ГА).	1. Послідовно знайти спільні риси у скаргах, даних анамнезу хвороби та життя, об'єктивному статусі, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження хворого та при схожій нозології. 2. Знайти відмінності між скаргами, даними анамнезу хвороби та життя, об'єктивними симптомами, даними лабораторних та інструментальних методів дослідження хворого та при схожій нозології. 3. На підставі виявлених відмінностей виключити схожу хворобу зі списку ймовірних діагнозів. 4. Провести диференційну діагностику за вище означеним алгоритмом з усіма нозологіями, які мають схожу клінічну картину. 5. Враховуючи неможливість виключити зі списку ймовірних діагнозів зробити висновок про найбільшу ймовірність такого діагнозу.	Особливу увагу треба приділити проведенню диференційної діагностики з клінічними проявами анемії, геморагічного та гепатолієнального синдрому іншої етіології, проявами ураження ЦНС.
6.	Сформулювати остаточний клінічний діагноз.	1. Сформулювати остаточний клінічний діагноз. 2. На підставі попереднього діагнозу, аналізу даних додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження, проведеного диференційного діагнозу обґрунтувати всі елементи остаточного клінічного діагнозу.	Базуючись на сучасній класифікації сформулювати попередній діагноз із зазначенням стадії, ускладнень основного захворювання та наявності супутніх захворювань.

7.	Призначити лікування пацієнту, хворому на залізо-дефіцитну анемію (ЗДА), В ₁₂ -дефіцитну анемію (ДА), апластичну анемію (АА), постгеморагічну анемію, гемолітичні анемії (ГА).	1. Призначити немедикаментозне лікування. 2. Призначити медикаментозне лікування.	Чітко вказати режим та деталізувати дієту відповідно захворюванню. Враховуючи вік, важкість стану пацієнта, стадію захворювання, наявність ускладнень та супутньої патології призначити сучасне медикаментозне лікування відповідно до протоколів терапії та виду анемії.
----	---	--	---

В. Матеріали контролю для заключного етапу заняття

Тест III рівня ($\alpha=3$) Провести диференційну діагностику анемії.

Симптоми	ЗДА	В ₁₂ - ДА	Фолієво- ДА	ГА (таласемія)
Гастректомія в анамнезі	-	+	-	-
Атрофічний гастрит	-	+	-	-
Сидеропенічний синдром	+	-	-	-
Фунікулярний мієлоз	-	+	-	-
Атрофічний глосит	-	+	-	-
Шкіра	бліда	бліда	бліда	жовтяниця
Спленомегалія	-	-	-	+
Колірний показник	<0,8	>1,0	>1,0	<0,8
Діаметр еритроцитів	↓	↑	↑	↓
Ретикулоцити	N	↓	↓	↑
Рівень фолієвої кислоти в крові	N	N	↓	N
Рівень вітаміну В ₁₂ в крові	N	↓	N	N
Рівень сироваткового заліза	↓	N або ↑	N	↑
Рівень феритину	↓	N або ↑	N	↑
Десфералова проба	+	-	-	-
Проба з гістидином	-	-	+	-

Диференційно-діагностичні критерії гемолітичних анемії

Симптоми	Дефіцит глюкозо-6-ФДГ	Мікросфероцитарна анемія	Аутоімуна ГА
Анемія у родичів	+	+	-
Спленомегалія	-	+	+
Гемоглобінурія	+	-	-

Осмогична стій- кість еритроцитів	N	↓↓	N або ↓
Пряма реакція Кумбса	-	-	+
Мікросфероцитоз	-	+	+/-
«Надкушені» еритроцити	+	-	-

Диференційно-діагностичні критерії апластичної анемії і гострого лейкозу

Симптоми	Апластична анемія	Гострий лейкоз
Біль у кістках	-	+
Лімфаденопатія	-	+
Спленомегалія	-	+
Ураження нервової системи	Крововиливи у мозок	Нейролейкемія
Лейкопенія	+	+/-
Тромбоцитопенія	+	+
Бластемія	-	+
Хромосомні абера- ції	-	+
Мієлограма	Пригнічення всіх трьох гемопо- етичних ростків	Пригнічення еритропоетичного та мега- каріоцитарного ростків, бласти >30%

VIII. Матеріали методичного забезпечення самопідготовки студентів: орієнтовна карта для організації самостійної роботи студентів з навчальною літературою

Завдання	Вказівки
Вивчити етіологію анемії: залізодефіцитної анемії (ЗДА), В ₁₂ -дефіцитної анемії (ДА), апластичної анемії (АА), постгеморагічної анемії, гемолітичних анемії (ГА).	Перерахувати основні етіологічні фактори анемії: залізодефіцитної анемії (ЗДА), В ₁₂ -дефіцитної анемії (ДА), апластичної анемії (АА), постгеморагічної анемії, гемолітичних анемії (ГА).
Вивчити патогенез анемії	Виділити ключові ланки патогенезу анемії
Вивчити клінічні прояви анемії	Встановити симптоми та згрупувати їх у клінічні синдроми, що дають змогу пропонувати імовірний діагноз анемії
Вивчити діагностичні критерії анемії	Скласти структурну схему захворювання
Вивчити додаткові методи дослідження (лабораторні, інструментальні)	Скласти план обстеження хворого на анемію
Вивчити патогномонічні для анемії зміни даних додаткових методів дослідження	Перерахувати основні діагностичні критерії анемії за даними додаткових методів дослідження
Провести диференційну діагностику, встановити заключний кінцевий діагноз	Обґрунтувати основні компоненти діагнозу відповідно до сучасної класифікації, та провести диференціальний діагноз анемії
Призначити індивідуальне комплексне лікування хворого на анемію: залізодефіцитну анемію (ЗДА), В ₁₂ -дефіцитну анемію (ДА), апластичну анемію (АА), постгеморагічну анемію, гемолітичні анемії (ГА).	Скласти лист призначень із зазначенням режиму, дієти, медикаментозного лікування, враховуючи вік, важкість стану хворого, тип та стадію захворювання, наявність ускладнень та супутніх захворювань

ТЕМА 27

ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ ЛЕЙКЕМІЇ

Кількість навчальних годин: 5 годин

I. Актуальність теми.

Лейкемія (ЛЕ) – це злоякісне захворювання кровотворних тканин з первинною локалізацією патологічного процесу у кістковому мозку. При цьому в патологічний процес втягається периферійна кров, багато інших систем організму, зокрема тканини лімфомacroцитарної системи. Відповідно до Міжнародної гістологічної і цитологічної класифікації пухлинних захворювань кровотворної і лімфоїдної тканин, в основу якої покладений клітинний склад новоутворень і характер поширення, **пухлини системи крові, або гемобластози**, поділяють на дві групи: **лейкози (лейкемії) - системні** пухлинні захворювання кровотворної тканини; та **лімфоми - регіонарні** пухлинні захворювання кровотворної і/або лімфоїдної тканини. Такий розподіл є значною мірою умовним, оскільки обмежений пухлинний ріст і дифузна пухлинна інфільтрація можуть мати місце одночасно або послідовно в одного і того ж хворого. Лейкемії - актуальна проблема практичної охорони здоров'я України. Результати великих епідеміологічних досліджень останнього часу показали наявність суттєвих змін у структурі поширеності хвороб крові та кровотворних органів (ХККО). Незважаючи на певні успіхи в лікуванні ЛЕ, у більшості індустріальних країн ця патологія залишається серед найважливіших причин захворюваності у працездатному віці, охоплюючи від 1 до 3,5% дорослого населення. За останні роки відмічається явна тенденція до зростання цієї важкої патології як серед дорослих, так і серед дітей (омолодження), висока летальність зберігається, ріст частоти випадків нелімфоїдних форм лейкемії. Тому проблема лейкемії у медичній практиці надзвичайно висока.

Актуальність проблеми пов'язана з тим, що екологічна ситуація негативно впливає на організм людини, що може призводити до виникнення лейкемії (синонім — лейкоз). Чоловіки частіше хворіють на лейкемії, ніж жінки: при гострій формі це співвідношення становить 3:2, при хронічному мієлолейкозі 1,3:1, при хронічному лімфолейкозі 2:1.

Гостра лімфобластна лейкемія є найпоширенішим онкологічним захворюванням у дитячому віці. Частота виникнення лейкемії різко зростає також після 50 років. Хронічні лейкемії спостерігаються, головним чином, у середньому та похилому віці. До цього часу лейкемії лишаються загрозливими захворюваннями. Проте своєчасна діагностика й раціональна сучасна терапія дозволяють суттєво подовжити життя хворого, а в певній частині випадків досягти тривалої ремісії та, навіть, одужання хворого.

Лейкемії і лімфоми, включаючи лімфому Ходжкіна, складають приблизно 8% від всіх злоякісних новоутворень, і всі разом входять до числа шести найчастіших видів злоякісних пухлин. У США щороку на лейкемії хворіє біля 25000 чоловік, із них вмирає 15000-20000. Рівень смертності в останньому десятилітті різко знизився в результаті підвищення ефективності терапії. **Гострі лейкемії** складають біля 50-60% від всіх лейкемії, причому гостра мієлобластна лейкемія зустрічається дещо частіше, ніж гостра лімфобластна лейкемія. **Хронічні лейкемії** складають біля 40-50% від всіх лейкемії, причому хронічна лімфоцитарна лейкемія зустрічається дещо частіше, ніж хронічна мієлоцитарна лейкемія. В той же час у дітей доля лейкемії в структурі онкопатології займає майже половину всіх злоякісних новоутворень, що зустрічаються в дитячому віці.

Тому профілактичні та терапевтичні заходи повинні застосовуватися, в першу чергу, у пацієнтів з високим ризиком виникнення (ЛЕ).

Найбільш виражений позитивний вплив на результати лікування лейкемії в останні роки мало вдосконалення алгоритмів лікування, спрямованих на ліквідацію бластних кризів, відновлення процесу нормального кровотворення та профілактику ускладнень.

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на лейкемії.

II. Навчальні цілі заняття

1. Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

2. про місце лейкемії в структурі ХККО, поширеність у різних вікових групах;

- про статистичні дані щодо захворюваності, частоти виникнення ускладнень, летальності, найближчого та віддаленого прогнозу хворих на ЛЕ;
- про історію наукового вивчення лейкемії та внесок вітчизняних вчених;

2. Студент повинен знати (засвоїти):

- етіологію ЛЕ;
- ключові ланки патогенезу ЛЕ;
- клінічну класифікацію ЛЕ;
- типові клінічні прояви ЛЕ;
- лабораторну та інструментальну діагностику ЛЕ;
- ускладнення ЛЕ;
- принципи лікування ЛЕ.

3. Студент повинен оволодіти:

Навичками:

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із ЛЕ, виявлення основних симптомів і синдромів;
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори ЛЕ,
- Виявляти типову клінічну картину ЛЕ,
- Виявляти основні варіанти перебігу та ускладнення ЛЕ,
- Сформулювати та обґрунтувати попередній діагноз;
- Обґрунтовувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення
- Визначення плану лабораторного та інструментального обстеження хворого (згідно протоколам діагностики ЛЕ);

Вміннями:

- інтерпретувати результати лабораторних та інструментальних досліджень;
- на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз ЛЕ,
- надати рекомендації стосовно режиму та дієти хворого на ЛЕ, враховуючи стадію захворювання, важкість стану та супутню патологію;
- Призначати лікування, проводити первинну та вторинну профілактику ЛЕ (згідно протоколам лікування ЛЕ) з урахуванням стадії захворювання, наявності ускладнень та супутньої патології.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

- студент повинен навчитись дотримуватися правил поведінки, принципів лікарської етики та деонтології біля ліжка хворого на ЛЕ;
- оволодіти вмінням встановлювати психологічний контакт з пацієнтом та його родиною;
- засвоїти почуття професійної відповідальності за своєчасність та адекватність надання кваліфікованої медичної допомоги;

IV. Міждисциплінарна інтеграція

Дисципліна	Знати	Вміти
1	2	3
1. Попередні (забезпечуючи)		
Нормальна	Будову системи кровотворення	

Анатомія	людини, її кровопостачання та інервацію	
Гістологія	Будову кровотворних органів	
Нормальна Фізіологія	Фізіологію кровотворних органів та системи крові в нормі, нормативні показники лабораторних та інструментальних методів дослідження крові та кровотворних органів, їхнє значення	Оцінити дані лабораторних та інструментальних методів обстеження кровотворних органів та системи крові пацієнта
Патологічна Фізіологія	Ключові ланки патогенезу лейкемії	
Патологічна анатомія	Морфологічні особливості розвитку та перебігу лейкемії	Аналізувати та інтерпретувати дані клінічного обстеження та додаткових методів обстеження хворого
Фармакологія	Фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти медикаментозних препаратів, які застосовуються при лікуванні хворих на лейкемії	Призначити лікування, в залежності від віку, індивідуальних особливостей хворого, періоду захворювання. Означити оптимальний режим прийому та дози препаратів. Виписати рецепти.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Основні етапи та методи клінічного обстеження хворого	Зібрати скарги, анамнез хвороби, анамнез життя, виявити основні фактори ризику (ЛЕ), провести об'єктивне обстеження хворого по органах і системах, виявити клінічні ознаки (ЛЕ), інтерпретувати дані додаткових лабораторних та інструментальних досліджень
Променева діагностика	Нормативні показники оглядової рентгенографії, КТ та УЗД органів черевної порожнини, кістяка та патологічні ознаки при (ЛЕ),та ін.	Інтерпретувати дані оглядової рентгенографії та інших ендовізуальних методів дослідження органів
Неврологія	Клінічні ознаки неврологічних розладів	Впізнавати клінічні ознаки та проводити диференційну діагностику з симптомами лейкемії
2. Наступні (забезпечувані)		
Невідкладні стани	Фактори ризику та клінічні прояви невідкладних станів у хворих на лейкемії: кровотеча	Надавати невідкладну допомогу при невідкладних станах у хворих на лейкемії: кровотеча
Госпітальна терапія	Клінічні прояви ускладнень та атипових форм (ЛЕ), тактика лікування	Визначати клінічні прояви ускладнень та атипових форм лейкемії,вміти призначити лікування
3. Внутрішньопредметна інтеграція		
Ревматизм	Клінічні прояви ревматизму	Встановлювати характерні клінічні ознаки ревматизму та проводити диференційну діагностику з проявами лейкемії
Ювенільний РА	Клінічні ознаки ЮРА	Виявляти патогномонічні клінічні ознаки ЮРА та проводити диференційну діагностику з симптомами лейкемії
Анемія	Клінічні ознаки анемії	Впізнавати клінічні ознаки анемії та прово-

		дити диференційну діагностику з симптомами лейкемії
Геморрагічний с-м	Клінічні ознаки геморрагічних діатезів	Впізнавати клінічні ознаки геморрагічних діатезів та проводити диференційну діагностику з симптомами лейкемії
Гепатолієнальний синдром	Клінічні ознаки гепатолієнального синдрому	Впізнавати клінічні ознаки гепатолієнального синдрому та проводити диференційну діагностику з симптомами лейкемії

V. Зміст теми

Гострі лейкемії

В основі клінічних проявів гострих лейкемії лежить анемічний, гіперпластичний, геморагічний, імунодефіцитний, виразково-некротичний синдроми.

Класифікація гострих лейкемії

Класифікація гострих лейкемії традиційно заснована на морфологічних, цитохімічних та імунофенотипових характеристиках.

Франко-американо-британська класифікація гострих лейкемії (FAB) розроблена на основі морфологічних та цитохімічних ознаках клітин. За цією класифікацією лейкемії поділяють на 2 групи

- лімфобластні лейкемії;
- мієлобластні лейкемії.

З урахуванням сучасних досягнень у дослідженні патогенезу лейкемії експертами ВООЗ у 2000 році була запропонована нова класифікація гострої мієлоїдної лейкемії.

Класифікація гострої мієлоїдної лейкемії [ВООЗ, 2000]

- I. Гостра мієлоїдна лейкемія з цитогенетичними аномаліями, що повторюються
- II. Гостра мієлоїдна лейкемія з багатолінійною дисплазією
- III. Гостра мієлоїдна лейкемія, пов'язана з попередньою терапією
- IV. Гостра мієлоїдна лейкемія, не категоризована інакше.

Гостра лімфобластна лейкемія

У класифікації FAB виділено 3 підтипи гострої лімфобластної лейкемії (L1, L2, L3), які визначають за такими індивідуальними цитологічними ознаками, як розмір клітин, характер ядерного хроматину, форма ядра, ядерця та інтенсивність базofilії цитоплазми.

Підтип L1 становить понад 80% усіх випадків гострої лімфобластної лейкемії в дітей і близько 30% — у дорослих. Пухлинний субстрат складається з малих лімфоцитів. Ядерця часто не візуалізуються. Цитоплазма дуже мала та, як правило, помірно базofilьна.

Більшість випадків гострої лімфобластної лейкемії в дорослих відноситься до підтипу L2, за якого пухлинний субстрат складається з більших, ніж за підтипу L1, клітин, що часто гетерогенні за розмірами. Форма ядра також неправильна, ядерця виражені чіткіше, ніж ядерця клітин підтипу L1. Кількість цитоплазми та її базofilія варіюють.

Підтип гострої лімфобластної лейкемії L3 зустрічається в 3-4% дітей та дорослих. Клітини за морфологічними ознаками ідентичні пухлинним клітинам злоякісної лімфоми Беркітта. Клітини досить великих розмірів, мономорфні, з ніжною структурою хроматину та правильною формою ядра. Ядерця чітко виражені. Цитоплазма помірно широка, базofilьна. Розміри клітин, як вважають, мають значення тільки тоді, коли понад 50% бластів є великими. Цитохімічна оцінка бластних клітин при гострій лімфобластній лейкемії має характерні ознаки. Реакція на мієлопероксидазу та ліпіди (із суданом чорним В) негативна. PAS-реакція в лімфобластах підтипів L1 і L2 позитивна.

Гостра мієлобластна лейкемія

Бластні клітини хворих на гостру мієлобластну лейкемію більших розмірів, ніж лімфобласти, та відрізняються більшою гетерогенністю щодо розміру та форми. Цитоплазма клітин при цьому за-

хворюванні відносно більша, містить цитоплазматичні гранули: азурофільні, аномальні лізосомальні гранули, палички Ауера. Діагноз гострої мієлобластної лейкемії встановлюють, коли понад 20% усіх нееритроїдних ядровмісних клітин кісткового мозку є бластними клітинами. Згідно з класифікацією FAB, визначають 8 варіантів гострої мієлобластної лейкемії, які включають: три типи — M1, M2, M3, з переважно гранулоцитарним диференціюванням, два типи — M4, M5, що мають моноцитарних попередників, тип M6 з високим вмістом еритробластів. Тип M7 — мегакаріобластний варіант, який дуже рідко зустрічається. Окрім того, описана форма гострої мієлобластної лейкемії з мінімальною мієлоїдною диференціацією — тип M0, яка не може бути визначена тільки за допомогою морфологічного та цитохімічного методів дослідження, а потребує застосування імунологічних методів дослідження. У клітинах типу M0 визначають негативну реакцію під час фарбування на мієлопероксидазу, але на поверхні бластних клітин експресуються мієлоїдні антигени.

Імунобіологія гострої лімфобластної лейкемії

Близько 80% захворювань на гостру лімфобластну лейкемію виникає з клітин В-ряду. У більшості випадків клітини експресують антиген «загального типу» або антиген CALLA, визначений як CD10, антигени В-клітинного диференціювання CD19 і CD20, у них відбувається реаранжування важких і (або) легких ланцюгів імуноглобулінів.

CD10-клітини поділяють на основі наявності IgG. Здебільшого клітини не експресують IgG і в таких випадках встановлюють діагноз гострої лімфобластної лейкемії з раних В-клітин-попередників. У 20% хворих бластні клітини експресують IgG. Експресія поверхневих Ig (sIg) спостерігається тільки в 2-5% випадків гострої лімфобластної лейкемії.

У (15 - 20) % випадків гостра лімфобластна лейкемія виникає з Т-клітин, які експресують Т-клітинні антигени CD5 і CD7.

Подальша субкласифікація Т-гострої лімфобластної лейкемії на типи (з раних, проміжних або зрілих тимоцитів) оснований на експресії різних антигенів Т-клітинного диференціювання. Дуже невелика частка гострих лімфобластних лейкемій не має ознак В- або Т-клітин. У такому разі в діагнозі вказують «нуль-клітинна гостра лімфобластна лейкемія».

Класифікація гострих лейкемій [Європейська група]

Згідно з класифікацією, запропонованою Європейською групою, з урахуванням імунофенотипування, гострі лейкемії поділяють на чотири групи:

I. Гострі лімфобластні лейкемії:

- В-лінійні;
- Т-лінійні;
- з експресією одного або двох мієлоїдних маркерів.

II. Гострі мієлоїдні лейкемії:

- мієломоноцитарна;
- еритроїдна;
- мегакаріоцитарна;
- низькодиференційована мієлоїдна;
- з експресією одного або двох лімфоїдних маркерів.

III. Біфенотипові гострі лейкемії.

IV. Недиференційовані гострі лейкемії.

Цитогенетика гострих лейкемій

При гострій лейкемії відбуваються цитогенетичні аномалії. Цитогенетичний аналіз інформативний для субкласифікації гострих лейкемій. Ретельний аналіз дозволив ідентифікувати декілька генів, які відіграють інтегральну роль у лейкемогенезі. І хоча ще досить мало відомо про функції цих онкогенів, припускають, що вони беруть участь у контролі за клітинною проліферацією та диференціюванням. Структурні зміни хромосом можуть призвести до активації онкогенів і порушення клітинного регулювання та, відповідно, до злоякісної трансформації.

Клініка

Клінічні особливості перебігу гострих мієлоїдних лейкемій

Чоловіки й жінки хворіють однаково часто. Приблизно в 1/3 хворих спостерігається виражений геморагічний синдром, у 25% хворих приєднуються інфекційні ускладнення. Для 50% хворих на монобластну лейкемію характерні лімфаденопатія, гіпертрофія ясен та інфільтрація шкіри бластами (Leukemia Cutis). Сплено- і гепато-мегалію виявляють менш ніж у 25% хворих.

При гострій мієлобластній лейкемії інфільтрація бластами не обмежується кістковим мозком, а може спостерігатися в будь-яких внутрішніх органах. Спостерігаються метаболічні порушення, обумовлені лейкемічним процесом. Можуть розвиватися великі пухлини, так звані гранулоцитарні саркоми. Найчастіше уражуються шкіра, кістки, особливо груднина, ребра, очі, але гранулоцитарні саркоми можуть локалізуватися і в будь-яких інших органах.

Порушення дихання у хворих на гостру мієлобластну лейкемію часто пов'язане з інфекцією. У хворих із великою кількістю циркулюючих бластних клітин у крові (більше ніж 100 000 в 1 мл) можуть розвиватися виражене диспноє і гіпоксемія внаслідок лейкостазу в капілярах легенів. Анемія може приводити до дисфункції серця. Внаслідок тромбоцитопенії часто розвиваються геморагії на сітківці ока.

Залучення в пухлинний процес центральної нервової системи (ЦНС) під час гострої мієлобластної лейкемії майже не спостерігають.

Кількість лейкоцитів підвищена в 1/3 хворих, але останнім часом лейкоцитоз понад 100000 в 1 мкл крові спостерігається менше ніж у 10% хворих, що можна пояснити ранньою діагностикою гострих лейкемій. У периферичній крові може бути виявлена певна, інколи значна, кількість б ластів. Абсолютна кількість гранулоцитів практично завжди знижена й у 50% хворих становить менше ніж 1500 в 1 мкл. Часто визначають помірну анемію, кількість тромбоцитів — менше ніж 100×10^9 /л, у багатьох хворих — менше ніж 20×10^9 /л крові. Характерне деяке підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові, може бути підвищеним рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Клінічні особливості перебігу гострої лімфобластної лейкемії

Гостра лімфобластна лейкемія серед інших гострих лейкемій у дорослих становить приблизно 20%. Клінічні ознаки (загальна слабкість, втрата маси тіла, гарячка, нічні потіння) зазвичай з'являються за декілька тижнів до встановлення діагнозу, але вони можуть бути не дуже вираженими. Біль у кістках і суглобах спостерігається частіше в дітей. Інфекційні захворювання й геморагічний синдром визначають у 1/3 хворих. Збільшення лімфатичних вузлів, спленомегалія та гепатомегалія зустрічаються частіше, ніж при гострій мієлобластній лейкемії. Під час рентгенографії органів грудної порожнини виявляють розширення середостіння в 15% хворих. Ураження лейкозним процесом ЦНС спостерігається в (5 — 10)% хворих. Найчастіше в патологічний процес залучаються VI і VII пари черепних нервів. Головний біль, нудота, блювання виникають унаслідок інфільтрації твердої мозкової оболонки бластами. При цьому порушується відтік спинномозкової рідини з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Кількість лейкоцитів знижена в 1/3 хворих, нормальна або помірно підвищена в половині хворих на гостру лімфобластну лейкемію, і лише в 16% може спостерігатися значний лейкоцитоз ($> 100 \times 10^9$ /л) на момент установа діагнозу. Ступінь нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії варіює. Типовою є помірна анемія з рівнем гемоглобіну менше ніж 80 г/л. Часто (майже у 50 % хворих) спостерігають зменшення кількості тромбоцитів менше ніж 50×10^9 /л. Під час гострої лейкемії ШОЕ зазвичай збільшена, але може бути й нормальною.

Стадії гострих лейкемій

I. Початкова — до цього часу діагностувати захворювання не вдається.

II. Розгорнутий період захворювання — характеризується значним пригніченням кровотворення, високим бластозом у кістковому мозку.

III. Повна ремісія — це стан, за якого в пунктаті кісткового мозку знаходять не більше ніж 5% бластних клітин, загальна кількість лімфоїдних клітин становить менше ніж 40%. Екстрамедулярні лейкемічні проліферати відсутні.

IV. Одужанням від гострої лейкемії вважають повну ремісію протягом 5 років (п'ятирічне виживання без рецидивів).

V. Рецидив - повернення ознак гострої лейкемії, який може бути кістковомозковим або позакістковомозковим.

VI. Термінальна стадія — поняття умовне, відображає сучасні терапевтичні можливості та інкурабельний стан пухлинної прогресії.

Лікування

Лікування гострої лімфобластної лейкемії

Лікування гострої лімфобластної лейкемії складається з індукції ремісії, консолідації (закріплення) ремісії та підтримувальної терапії. Крім того, проводять профілактику нейролейкемії впродовж усього часу індукції ремісії, консолідації та періоду ремісії.

Для індукції ремісії використовують схеми поліхіміотерапії, що складені за гістогенезом пухлинної клітини та фази клітинного циклу.

Основними препаратами є вінкристин, L-аспарагіназа, даунорубіцин, циклофосфан, цитозар, 6-меркаптопурин, тіогуанін у різних комбінаціях.

Останнім часом отримала значного поширення так звана протокольна терапія гострого лімфобластного лейкозу. Оптимальною терапією для хворих стандартного ризику вважають програму (4-6 тижнева схема), що містить три препарати: вінкристин, преднізолон і один із протипухлинних антибіотиків (рубоміцин, даунорубіцин, адриабластин). Найчастіше застосовують одну із модифікацій протоколу Holzer [1992]. Ефективність цієї програми підтверджується насамперед найвищими показниками повних ремісій та виживання хворих. Використовувались й інші схеми — ВАМП, ЦВАМП, ЦО-АП, ПОМП, СЦАМП, ЦЛАП. Їх треба розглядати як програми першого покоління, що становлять в основному історичний інтерес, оскільки розроблялися та використовувалися в 60-70-х роках. З певним обмеженням їх використовують у разі рефрактерності до стандартизованих програм, у хворих літнього віку, а також за наявності важких захворювань, які обтяжують перебіг гострої лейкемії.

Профілактику нейролейкемії здійснюють за загальними правилами. Наступного дня після діагностичної стерильної пункції роблять діагностичну спинномозкову пункцію з уведенням метотрекса-ту в дозі 12 мг/м^2 (але не більше ніж 15 мг), цитозару в дозі 30 мг та дексаметазону у дозі 4 мг. У подальшому ендолумбальне уведення цитостатиків проводять кожні 2 тижні в період індукції та курсу консолідації.

Опромінювання голови в сумарній дозі 24 Гр проводять протягом 2,5 - 3 тижнів в дозі 1,5 Гр на сеанс із двох латеральних полів.

Лікування нелімфобластної (мієлоїдної) лейкемії

Для індукції ремісії використовують такі схеми поліхіміотерапії, як «7+3», «5+2», TAD-9, НАМ, тощо, складовими яких є цитозар в середніх та високих дозах, рубоміцин, ідарубіцин, даунорубіцин, тіогуанін, амсакрин, мітоксантрон.

Для досягнення повної ремісії за сприятливої відповіді необхідно провести від 1 до 2 курсів поліхіміотерапії. Консолідацію ремісії проводять, як правило, за тими самими схемами. Кількість консолідуючих курсів 3—4. Кількість днів між курсами індукції та консолідації ремісії визначається часом відновлення гранулоцитів та тромбоцитів (до 1×10^9 /л гранулоцитів і до 100×10^9 /л тромбоцитів).

Підтримувальну терапію призначають через 7-10 днів після закінчення курсу консолідації. Лікування під час ремісії проводять щомісячно, призначаючи поліхіміотерапію курсами.

Схеми поліхіміотерапії з високими дозами цитозару: по 3 г/м^2 кожні 12 годин, протягом трьох діб у вигляді монотерапії або в поєднанні з антрациклінами чи мітоксантроном використовують при резистентних формах та рецидивах захворювання.

При резистентних формах можна застосовувати також мітоксантрон (препарат антрахінонового ряду) у дозі $(10-12) \text{ мг/м}^2$ на добу протягом 5 діб у поєднанні з цитозаром, комбінацію FLAG, що включає флударабін. Етопозид, теніпозид, особливо в комбінації з цитозаром, рубоміцином, амсакрином ефективні при рецидивних та рефрактерних формах гострої мієлобластної лейкемії.

Нажаль, усі описані програми для лікування гострої мієлобластної лейкемії, особливо застосування високих доз цитостатиків, спричинюють багато ускладнень, а ремісії, індуковані ними, нетривалі. Ремісії триваліші за 1 рік досягаються лише в 30% хворих. Альтернативним та перспективним варіантом вважають аlogenну або аутологічну трансплантацію кісткового мозку та периферич-

них стовбурових клітин. Для успішного лікування гострої лейкемії, особливо гострої мієлобластної лейкемії, велике значення має симптоматична терапія або така, що спрямована на профілактику, лікування інфекційних ускладнень, інтоксикаційного та геморагічного синдромів.

Для профілактики інфекційних ускладнень, а також при агранулоцитозі після інтенсивного лікування проводять антибактеріальну терапію в асептичних умовах (у індивідуальному боксі) за допомогою антибіотиків широкого спектра дії. У разі загрози розвитку інвазивного мікозу, особливо спричиненого грибами роду *Candida*, необхідно призначити флуконазол. За наявності системної грибкової інфекції показане лікування амфотерицином В, варіконазолом. Проводять профілактику та лікування вірусних інфекцій. При *Herpes simplex*, *Herpes Zoster* показаний ацикловір або його аналог. При цитомегаловірусних інфекціях (пневмонія, гепатит) показані ганцикловір, цимевен або фоскарнет у комбінації з гіперімумним глобуліном (анти-ЦМВ). Для профілактики гострого синдрому клітинного лізису призначають алопуринол у дозі 10 мг/кг на добу протягом 3 -8 діб, проводять гідратацію з розрахунку 3000 мл/м² протягом 24 -48 год (5% розчин глюкози з ізотонічним розчином натрію хлориду). З метою олузнення сечі застосовують натрію гідрокарбонат під контролем рН сечі, яку намагаються підтримувати щонайближче до значення у 7,0.

Заміщення дефіциту еритроцитів проводять у тому разі, якщо рівень гемоглобіну менший ніж 80 г/л, але не при гіперлейкоцитозі; заміщення дефіциту тромбоцитів проводять, якщо їх рівень становить менше ніж 20×10^9 /л.

Хронічна лімфоїдна лейкемія

Хронічна лімфоїдна лейкемія (ХЛЛ) — зрілоклітинна пухлина з ураженням імунокомпетентної системи, при якій відбувається злаякісна проліферація малих, морфологічно зрілих лімфоцитів з тенденцією до їх накопичення в кістковому мозку, периферичній крові та лімфоїдних органах.

В 95% випадків морфологічним субстратом пухлини є зрілі В- в 5% - Т-лімфоцити. Лейкемічні клітини походять з одного попередника і являють собою моноклонову проліферацію. Хронічна лімфоїдна лейкемія є найпоширенішим видом лейкемії (30% усіх випадків). Переважна більшість хворих — особи віком понад 50 років, хворіють переважно чоловіки. Захворюваність на хронічний лімфоїдний лейкоз (ХЛЛ) за різними оцінками складає від 2,5 до 4,5 на 100 тис. населення на рік у осіб віком до 60 років. Після 60 років – до 20 на 100 тис. населення на рік. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1. Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 1455 нових підтверджених випадків ХЛЛ (774 у чоловіків, 681 у жінок).

Клінічна класифікація хронічної лімфоїдної лейкемії

[K.Rai, 1975; J-L Binet]

Стадії		Група ризику	Медіана виживання, роки	
Rai	0	Лімфоцитоз у периферичній крові/ кістковому мозку ізольовано	Низький ризик	14,5
	I	Лімфоцитоз та лімфаденопатія	Проміжний ризик	7,5
	II	Лімфоцитоз та гепатомегалія та/або спленомегалія (+/- лімфаденопатія)		
	III	Лімфоцитоз та анемія (гемоглобін <110 г/л) +/- лімфаденопатія, спленомегалія та/або гепатомегалія	Високий ризик	2,5
IV	Лімфоцитоз та тромбоцитопенія (тромбоцити <100 на 10^9 /л) +/- анемія, лімфаденопатія, спленомегалія та/або гепатомегалія			
Binet	A	Гемоглобін > 100 г/л, тромбоцити >100 100 на 10^9 /л, залучення до процесу менше 3 лімфати-	Низький ризик	14

	чних зон		
В	Гемоглобін > 100 г/л, >100 100 на 10 ⁹ /л, залучення до процесу більше 3 лімфатичних зон	Проміжний ризик	5
С	Гемоглобін <100 г/л, або кількість тромбоцитів <100 на 10 ⁹ /л	Високий ризик	2,5

Клініка

У 25% хворих захворювання перебігає безсимптомно і виявляється випадково під час огляду або лабораторних досліджень — знаходять абсолютний лімфоцитоз, збільшення лімфатичних вузлів. У разі розвитку клінічних проявів хворі можуть скаржитися на загальне нездужання, швидку втомлюваність, часті рецидивуючі інфекційні та гемолітичні ускладнення. Збільшення лімфатичних вузлів визначають у 80% хворих. Під час пальпації вони рухомі, не болючі, тістоподібної консистенції, часто сягають великих розмірів. З прогресуванням захворювання спостерігаються схуднення, анемія, геморагічні ускладнення (петехії, екхімози), клітинна інфільтрація легенів, серця, нирок, збільшення лімфатичних вузлів травного тракту, черевної порожнини, середостіння. У більшості хворих виявляють збільшену селезінку, у деяких розвивається значна гепатоспленомегалія. При Г-клітинній хронічній лімфоїдній лейкемії можуть спостерігатися різноманітні неспецифічні висипання на шкірі (оперізу-вальний лишай, еритема та ін.), пухлиноподібні розростання. Цей варіант хвороби характеризується значною спленомегалією, інколи — гепатомегалією, ураженням шкіри, зрідка збільшуються периферичні, частіше — вісцеральні лімфатичні вузли. Захворювання швидко прогресує, можливий розвиток бластного кризу. Г-клітинні варіанти хронічної лімфоїдній лейкемії здебільшого характеризуються фенотипом CD4+, CD8-, рідше CD4+, CD>8+ і дуже рідко — CD4-, CD8+.

Діагностика

Діагностика хронічної лімфоїдній лейкемії базується на виявленні у хворого лейкоцитозу, абсолютного лімфоцитозу в периферичній крові та кістковомозковому пунктаті, збільшення лімфатичних вузлів. Міжнародною робочою нарадою запропоновані наступні критерії встановлення діагнозу ХЛЛ.

1. Стійкий абсолютний лімфоцитоз у периферичній крові більше 10×10^9 /л.
2. Відносна кількість лімфоцитів в аспіраті кісткового мозку більше 30%.
3. Моноклональна популяція пухлинних лімфоцитів.

Діагностичні критерії ХЛЛ за даними Настанови ESMO, 2011:

- Наявність в периферичній крові ≥ 5000 моноклональних В-лімфоцитів/мл протягом не менше 3 місяців. Наявність клональних циркулюючих лімфоцитів має бути підтверджена за допомогою проточної цитометрії.
- Лейкозні клітини, виявлені в мазку крові, мають характерний вигляд: невеликі, зрілі лімфоцити з вузькою каймою цитоплазми і щільним ядром, в якому відсутні ядерця і наявний частково агрегований хроматин (клітини Боткіна-Гумпрехта).

Виявлення клітин Боткіна-Гумпрехта є патогномонічним для хронічної лімфоїдній лейкемії. Підвищена чутливість хворих до інфекційних захворювань зумовлена розвитком у них гіпогаммаглобулінемії, функціональних дефектів лімфоцитів. Часто при ХЛЛ спостерігаються гранулоцитопенія, анемія й тромбоцитопенія, які спричинюють порушення нормального кровотворення в кістковому мозку унаслідок інфільтрації аномальними лімфоцитами.

Диференціальна діагностика

Диференціальну діагностику хронічної лімфоїдній лейкемії слід проводити насамперед із захворюваннями, які супроводжуються лімфаденопатією та лімфоцитозом — інфекційним мононуклеозом, туберкульозом, інфекційним лімфоцитозом. Усі ці захворювання мають характерну клінічну симптоматику, за їх розвитку не спостерігається значний лейкоцитоз, відсутні зміни в кістковому мозку.

Лікування

Специфічне лікування призначають у разі розвитку у хворих частих інфекційних ускладнень, при значній лімфаденопатії, спленоомегалії, тромбоцитопенії. Хворі, в яких діагностовано хронічну лімфоїдну лейкемію з бідною клінічною симптоматикою або її відсутністю, можуть спостерігатись амбулаторно. їм не проводять курси хіміотерапії декілька років, оскільки встановлено, що лікування у фазі безсимптомного перебігу не дає покращання виживання порівняно з лікуванням на більш пізніх етапах коли вже наявні виразні клінічні ознаки. Проте гемолітична анемія та імунна тромбоцитопенія вимагають негайного специфічного лікування, незалежно від наявності інших симптомів.

Основні напрямки сучасної терапії

В теперішній час основними напрямками терапії ХЛЛ є:

1. Цитостатична терапія:
 - монотерапія цитостатиками (алкируючими препаратами та аналогами пурину);
 - поліхіміотерапія.
2. Імунотерапія:
 - моноклональні антитіла (МКАТ);
 - інтерферони.
3. Імуно-хіміотерапія:
 - МКАТ із цитостатиками.
4. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
 - аlogenна
5. Променева терапія.

Для вибору метода лікування повинні бути оцінені фізичний стан та наявність супутніх захворювань у пацієнтів. Для оцінки важкості супутніх захворювань корисним інструментом є система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale). У пацієнтів з задовільним станом (фізично активні, без серйозних проблем із здоров'ям, нормальна функція нирок) стандартною терапією першої лінії є схема FCR (Флударабін + Циклофосфамід + Ритуксимаб). У пацієнтів з супутніми захворюваннями, стандартною терапією є хлорамбуцил. Альтернативою є терапія на основі пуринових аналогів із зниженням дози або бендамустин.

Монохіміотерапія показана при вираженому лейкоцитозі, тоді як при значному збільшенні лімфатичних вузлів ефективніша поліхіміотерапія.

Для монотерапії хронічної лімфоїдної лейкемії використовують лейкеран (хлорбутин) по (10-15)мг на добу (на курс 300 - 400 - 700 мг), лейкеран у поєднанні з преднізолоном, циклофосфан (ендоксан) у добовій дозі (200 - 400 - 600) мг всередину, внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Найбільш ефективним сучасним методом лікування хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію є призначення насамперед аналогів пуринових нуклеотидів: флударабін у монорежимі, так і у комбінації с циклофосфамідом. Флударабін призначають у дозі 25 мг/м² на добу впродовж 5 днів кожного місяця. Застосування даного препарату дозволяє досягти повну або часткову ремісію в (70 - 90)% хворих. Стимуляцію апоптозу пухлинних клітин спричинює 2-хлордіоксиденозин (кладрибін) в дозі 0,1 мг/кг на добу впродовж 7 днів щомісяця, внутрішньовенно.

Основні схеми поліхіміотерапії ХЛЛ:

- **ChL ± R** (Хлорамбуцил, Ритуксимаб),
- **B ± R** (Бендамустин, Ритуксимаб),
- **F ± R** (Флударабін, Ритуксимаб),
- **FC ± R** (Флударабін, Циклофосфамід, Ритуксимаб),
- **CVF ± R** (Циклофосфамід, Вінкрисин, Преднізолон, Ритуксимаб),
- **HDMP ± R** (Метилпреднізолон, Ритуксимаб).

За відсутності терапевтичного ефекту від монотерапії та у разі значного збільшення лімфатичних вузлів, селезінки застосовують комбіновані схеми:

- **FCM ± R** (Флударабін, Циклофосфамід, Мітоксантрон, Ритуксимаб),
- **CHOP ± R** (Циклофосфан, Вінкрисин, Доксорубицил, Преднізолон, Ритуксимаб),

У хворих, рефрактерних до хіміотерапії, застосовують променеви терапію. При розвитку імунних ускладнень— гемолітичної анемії, тромбоцитопенії — показана терапія кортикостероїдами.

Новий напрямок у лікуванні онкологічної патології в тому числі і для ХЛЛ це використання таргетних препаратів до яких відносяться МКАТ: ритуксімаб (Мабтера, анти-CD20), алемтузумаб (Кампат, анти-CD52 антитіло). Таргетні препарати безпосередньо діють на пухлинні клітини та максимально знищують пухлину. Запропоновані для лікування ХЛЛ МКАТ використовуються, як в першій лінії терапії, так і у предлікованих алкіруючими препаратами та резистентними до терапії флу-дарабіном хворих.

Прогноз

Тривалість життя хворих залежить від особливостей перебігу хронічної лімфоїдної лейкемії, у середньому становить 5-6 років, в окремих випадках— 10-20 років. У 3% випадків спостерігається трансформація хронічної лімфоїдної лейкемії в агресивну В-клітинну лімфому, в 1% — у гостру лімфоїдну лейкемію.

Хронічна мієлоїдна лейкемія

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) — пухлинне захворювання, яке виникає з клітини-попередниці мієлопоезу, спільної для гранулоцитарного, еритроцитарного та мегакаріоцитарного ростків кровотворення, що зумовлює залучення в патологічний процес клітинних елементів усіх трьох «ліній» гемопоєзу. Захворювання вперше описано в 1845 р. [Graigie, Bennett, Virchows]. Хронічна мієлоїдна лейкемія займає п'яте місце в структурі захворюваності на гемобластози (8,9% випадків). Захворюваність на 100 тис. населення становить 1 - 1,7 випадків.

Захворюваність на хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) дорівнює від 1 до 2 на 100 тис. населення на рік та складає 15-20% від усіх випадків гемобластозів у дорослих. Спостерігається незначне превалювання нозології серед чоловіків у порівнянні з жінками – співвідношення випадків дорівнює 1,7 до 1,0. Середній вік хворих в Україні, на момент встановлення діагнозу, складає 43 роки.

Етіологія і патогенез

У групі хімічних канцерогенів не вдалось ідентифікувати агенти, що мають причинний зв'язок із розвитком хронічної мієлоїдної лейкемії. Доведено, що вплив радіації призводить до збільшення частоти виникнення захворювання. В розвитку хронічної мієлоїдної лейкемії важливу роль відіграють молекулярні механізми, пов'язані з утворенням філадельфійської (Ph) хромосоми. Ph-хромосому визначають у клітинах кісткового мозку і периферичній крові більш ніж у 95% хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. Ph-хромосома є результатом транслокації між 9-ю і 22-ю хромосомами, t(9;22)(g34; g11). Продуктом Ph-хромосоми є патологічний білок bcr/abl (p210, або p190). Майже у 5% хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію Ph-хромосома не визначається (так звані Ph-негативні випадки). У частини із цих хворих наявність характерної аномалії bcr/abl може бути підтверджено на молекулярному рівні.

Хронічна мієлоїдна лейкемія є клональним мієлопроліферативним захворюванням, при якому ураження зазнають поліпотентні стовбурові клітини-попередниці мієлоїдних, еритроїдних, лімфоїдних клітин і мегакаріоцитів.

Класифікація

Більшість клініцистів виділяють три клінічні фази перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії:

- I. Хронічну (моноклонову, або розгорнуту),
- II. Прогресуючу (фазу акселерації)
- III. Бластний криз (гостру фазу) .

Клініка

На початку розвитку захворювання скарги зазвичай відсутні. Захворювання часто діагностують випадково під час профілактичних оглядів, на огляді в лікаря з приводу інших хвороб. З прогресуванням процесу клінічна симптоматика стає більш визначеною. Спостерігаються підвищена стомлюваність, загальне нездужання, біль у кістках, підвищена пітливість. Збільшуються розміри печінки й селезінки. Приєднуються інфекційні ускладнення.

Розроблено діагностичні критерії, у разі виявлення яких можна встановити діагноз хронічної мієлоїдної лейкемії в хронічній фазі:

- поєднане або ізольоване збільшення розмірів селезінки і (або) печінки;
- вміст лейкоцитів у периферичній крові $> 80 \times 10^9 / \text{л}$;
- зсув лейкоцитарної формули вліво із загальною кількістю мієлобластів і промієлоцитів $> 4\%$;
- загальна кількість клітин кісткового мозку $> 350 \times 10^9 / \text{л}$;
- загальна кількість бластів і промієлоцитів у кістковому мозку $> 8\%$;
- вміст клітин нейтрофільного ряду з урахуванням бластних форм у кістковому мозку $> 85\%$;
- загальна кількість клітин базофільного й еозинофільного рядів у кістковому мозку $> 6,5\%$;
- вміст клітин еритроїдного ряду в кістковому мозку $< 5\%$;
- гіперплазія гранулоцитарного ростка (часто в поєднанні з мегакаріоцитарним) у трепанобіоптаті кісткового мозку.

Згідно з критеріями «Міжнародного реєстру з трансплантації кісткового мозку», ознаками прогресуючої фази хронічної мієлоїдної лейкемії є такі:

- кількість лейкоцитів важко контролюється звичайними дозами мієлосану (мілерану) або гідроксисечовини (гідреа); необхідним є збільшення доз цих цитостатичних препаратів або скорочення інтервалів між курсами;
- на фоні ефективної раніше терапії спостерігається швидке подвоєння кількості лейкоцитів (менше ніж за 5 днів);
- кількість бластних клітин у крові або кістковому мозку більше 10%;
- сумарний вміст бластних клітин і промієлоцитів у крові або кістковому мозку дорівнює або перевищує 20%;
- сумарний вміст еозинофілів і базофілів у крові або кістковому мозку дорівнює або перевищує 20%;
- рефрактерна анемія або тромбоцитопенія, які не чутливі до терапії мієлосаном або гідроксисечовиною;
- персистуючий тромбоцитоз;
- виявлення додаткових хромосомних аномалій;
- спленомегалія, яка прогресує;
- розвиток мієлофіброзу.

Визначальною ознакою бластної кризи у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію є збільшення сумарної кількості бластних клітин у периферичній крові чи кістковому мозку до 20% і більше. З'являються нові клони клітин, які з прогресуванням захворювання починають переважати. У хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію розрізняють декілька варіантів бластної кризи: мієлобластний, лімфобластний, промієлоцитарний, монобластний, мієломонобластний, еритробластний, мегакаріобластний. Пухлинні клітини виходять за межі кісткового мозку, метастазують у селезінку, печінку, лімфатичні вузли, кістки, інші органи й тканини. Хронічна фаза хронічної мієлоїдної лейкемії триває роками. Тривалість життя хворого у фазі бластної кризи, як правило, становить декілька місяців. У хворих розвивається клініка гострої лейкемії: посилюється біль у кістках, наростають ознаки інтоксикації, збільшуються печінка, селезінка, розвиваються важка анемія, тромбоцитопенія.

Крім описаних варіантів бластної кризи хронічної мієлоїдної лейкемії виділяють екстрамедулярний, або позакістковомозкову бластну кризу. Він може бути обумовлений появою бластних елементів у лімфатичних вузлах, печінці, селезінці, під шкірою, в інших органах та тканинах, без ознак ураження кісткового мозку, що свідчить про бластну трансформацію. У свою чергу, екстрамедулярний бластний криз поділяють на мієлобластний, лімфобластний і недиференційований.

Rh-негативні форми хронічної мієлоїдної лейкемії відрізняються швидким прогресуванням та важким перебігом.

Діагностика

У діагностиці допомагає виявлення у хворого збільшення розмірів печінки й селезінки та зміни показників крові: нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, базофільно-еозинофільна асоціація (паралельне збільшення кількості базофілів та еозинофілів у лейкоцитарній формулі), розвиток анемії, тромбоцитопенії. Під час проведення цитохімічних досліджень у хворих

на хронічну мієлоїдну лейкемію спостерігається позитивна реакція на пероксидазу в середньому в 98,9% клітин, ліпіди виявляють в 97% клітин, а полісахариди — в 95% клітин.

Диференціальна діагностика

Диференціальну діагностику хронічної мієлоїдної лейкемії необхідно проводити перш за все з такими захворюваннями, як сублейкемічний мієлоз, гостра лейкемія, лейкемоїдна реакція мієлоїдного типу.

На сублейкемічний мієлоз хворіють особи у віці 50-60 років і старше. Для цього захворювання характерні повільніший перебіг, помірна клінічна симптоматика, значна спленомегалія, помірна анемія та лейкоцитоз, значний тромбоцитоз. На відміну від хронічної мієлоїдної лейкемії в мієлограмі при сублейкемічному мієлозі переважають зрілі або дозріваючі нейтрофіли, кількість мегакаріоцитів перевищує норму. Вирішальне значення має трепанобіопсія, визначення Ph-хромосоми в клітинах кісткового мозку.

Для гострої лейкемії характерні лейкемічне зияння (hiatus leucaemicus), у той час як при хронічній мієлоїдній лейкемії в лейкограмі наявні «проміжні форми». При гострій лейкемії відсутня еозинофільно-базофільна асоціація. Кількість тромбоцитів при хронічній мієлоїдній лейкемії нормальна або підвищена, у той час як при гострій лейкемії з самого початку визначається тромбоцитопенія, у кістковому мозку виявляють значну кількість бластних клітин (понад 30%), зниження кількості або відсутність мегакаріоцитів, пригнічення нормального гемопоєзу.

Лейкемоїдна реакція мієлоїдного типу розвивається при активному туберкульозному процесі, екзогенній інтоксикації, спричиненій отруєнням сульфаніламідними препаратами, оловом, ртуттю, адреналіну гідрохлоридом, серцевими глікозидами, чадним газом; при гострих запальних та інфекційних захворюваннях (сепсис, скарлатина, бешиха, гнійні процеси, пневмонія, гнійні випітні плеврити, дифтерія, шигельоз, висипний тиф, тощо). Крім характерного клінічного перебігу перерахованих захворювань у диференціальній діагностиці допомагає відсутність у лейкограмі базофільно-еозинофільної асоціації, наявність токсичної зернистості нейтрофілів, відсутність змін у мієлограмі. Прояви лейкемоїдних реакцій зникають при усуненні етіологічного чинника. При метастазуванні пухлини, в кістковому мозку можна виявити атипові пухлинні клітини.

Диференційно-діагностичні ознаки хронічного мієлолейкозу та лейкемоїдних реакцій

Ознаки	ХМЛ	Лейкемоїдна реакція
Основне захворювання, яке може визвати реактивні зміни в крові	Відсутнє	Є
Загальний стан хворих	Задовільний	Відповідає основному захворюванню
Кількість базофілів	Підвищена	Норма
Кількість тромбоцитів	Підвищена	Норма
Активність лужної фосфатази нейтрофілів	Знижена	Нормальна чи знижена
Філадельфійська хромосома (Ph) в клітинах кісткового мозку	Визначається у 95% випадків	Відсутня
Зміни у крові	Прогресують	Зникають після лікування основного захворювання

Лікування

Лікування хронічної мієлоїдної лейкемії залежить від стадії захворювання. На ранніх стадіях, у випадку слабо виражених клініко-гематологічних проявів, хворі перебувають на диспансерному спостереженні.

Єдиним методом, який дає шанс повноговиліковування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, є трансплантація кісткового мозку від ідентичних за HLA-системою близьких родичів або однопляцевих близнюків.

Препаратом першої лінії терапії є іматиніб (Глівек). Глівек є таргетним препаратом і цілеспрямовано діє на клітини, які характеризуються наявністю аномального білка bcr/abl- рецептора тирозин кінази. Глівек зв'язується з рецептором тирозин кінази та блокує його активність. Глівек призначається у дозі 400 мг у хронічній фазі та у дозі 600-800 мг при бластній кризі або в фазі акселерації. Препарат характеризується помірною токсичністю і дозволяє досягти довготривалої ремісії у переважній більшості хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. В якості терапії другої лінії у хворих на ХМЛ з непереносимістю або резистентністю до іматинібу останні декілька років використовуються дазатиніб та нілотиніб.

Можливе лікування препаратами альфа-інтерферону. Альфа-інтерферон інгібує ріст колоній гранулоцитів та моноцитів, та впливає на стовбурову клітину, альфа-інтерферон застосовують у дозі (3 000 000 - 5 000 000) ОД/м². Терапія інтерфероном може призводити до ліквідації клону клітин з філадельфійською хромосомою (цитогенетична ремісія).

Оптимальна добова доза альфа-інтерферону 5 млн/м² щоденно у вигляді монотерапії або в комбінації з цитозаром, тривалість лікування 10-12 місяців.

Гідроксисечовину (гідреа) також використовують у якості засобу лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, переважно в якості циторедуктивного засобу перед початком основного лікування Глівеком. Призначають гідреа в добовій дозі (40 - 50) мг на 1 кг маси тіла хворого з подальшим зниженням дози під контролем кількості лейкоцитів. Доза підтримувальної терапії — 20 мг на 1 кг.

За наявності ознак прогресування хвороби можливо підвищення дози Глівеку, гідреа. Раніше призначали мієлосан, який діє головним чином на стовбурові кровотворні клітини, менш активно — на клітини-попередниці окремих ростків кровотворення й майже не впливає на швидко проліферуючі клітини. Препарат призначається усередину, доза залежить від кількості лейкоцитів, розмірів селезінки й коливається в межах (2 - 8) мг на добу. Якщо рівень лейкоцитів становить 15×10^9 /л, — препарат призначають по 2 мг 2 - 3 рази на тиждень. При досягненні ремісії проводять підтримувальну терапію: приймання препарату по (2 — 4) мг 1-3 рази в 7-10 діб. Курсова доза зазвичай становить (250 — 300) мг.

Поліхіміотерапію проводять у прогресуючій стадії хронічної мієлоїдної лейкемії (у фазі акселерації), коли монотерапія неефективна. Використовують схеми: «7+3», АВАМП (цитозин-арабінозид + вінкрисдин + меготрексат + 6-меркаптопурин + преднізолон), ЦНЛМП (циклофосфан + вінкрисдин + аметоптерин + 6-меркаптопурин + преднізолон), програму L-15. Концептуально, лікування бластної кризи проводять за програмою лікування гострої нелімфобластної або лімфобластної лейкемії.

У розгорнутій стадії захворювання можливе застосування променевої терапії, лейкоцитаферезу. Призначають також симптоматичну терапію, яка включає дезінтоксикаційні заходи, лікування інфекційних ускладнень, анемії, тромбоцитопенії.

Трансплантації алогенних стовбурових клітин залишається єдиним в даний час лікуванням, яке може забезпечити пацієнтам тривалу молекулярну відповідь, але головними стримуючими факторами для її застосування є захворюваність та смертність, які асоційовані з проведенням процедури. На теперішній час в Україні застосування Трансплантації алогенних стовбурових клітин для лікування хворих на ХМЛ обмежено.

Справжня поліцитемія

Справжня поліцитемія (еритремія, хвороба Вакеза) — прогресуюче мієлопроліферативне захворювання, яке характеризується, у першу чергу, збільшенням маси еритроцитів, а в 2/3 хворих — одночасним збільшенням кількості лейкоцитів і тромбоцитів.

Етіологія та патогенез

Поширеність справжньої поліцитемії коливається в межах 0,5-1 на 100 тис. населення, з віком зростає. Переважно хворіють чоловіки у віці 50 - 60 років. Етіологія захворювання невідома.

Справжня поліцитемія розвивається внаслідок пошкодження стовбурової клітини-попередниці мієлопоезу, проте існує думка, що проліферативний процес розвивається на рівні поліпотентної сто-

вбурової клітини. Це пояснює залучення в патологічний процес всіх трьох клітинних ліній гемопоезу.

Класифікація

У перебігу справжньої поліцитемії розрізняють три стадії [О.В. Демидова]:

I. Початкова, перебігає безсимптомно, характеризується помірною плеторою, незначним еритроцитозом, селезінка не збільшена.

II. Розгорнутих клінічних проявів (еритремічна), поділяється на:

- ПА стадію - відсутня мієлоїдна метаплазія селезінки, спостерігається гепатоспленомегалія; в крові— еритроцитемія, тромбоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, збільшення кількості базофілів; в кістковому мозку — тотальна гіперплазія трьох ростків гемопоезу, мегакаріоцитоз;
- ПБ стадію - характеризується наявністю метаплазії селезінки, виражені плетора, сплено- і гепатомегалія; в аналізі крові — панцитоз, зсув лейкоцитарної формули до мієлоцитів.

III. Термінальна (анемічна), характеризується розвитком вторинного мієлофіброзу, анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії. В печінці та селезінці — мієлоїдна метаплазія.

Клініка

Захворювання характеризується тривалим і відносно доброякісним перебігом. Спостерігається червоно-ціанотичне забарвлення шкіри обличчя, вух, носа, шиї, дистальних відділів кінцівок. У половини хворих виникає свербіж шкіри, особливо після водних процедур. Частими симптомами є головний біль, загальна слабкість, запаморочення, швидка втомлюваність, погіршення пам'яті, безсоння; затерплість, пощипування та біль у кінчиках пальців (еритромелалгія), порушення зору. Порушення мікроциркуляції, схильність до підвищеного тромбоутворення призводять до виникнення в таких хворих ІХС, артеріальної гіпертензії, транзиторних порушень мозкового кровообігу, інсультів.

У 25% хворих можуть спостерігатися виразкові ураження травної системи унаслідок тромбозів судин шлунка і дванадцятипалої кишки, ішемії, порушення трофіки слизової оболонки. Інколи можуть виникати кровотечі із розширених варикозних вен стравоходу, шлунку, тромбози брижових судин. Спленомегалію виявляють у 90 % пацієнтів, рідше спостерігається збільшення розмірів печінки.

Діагностика

Діагностика справжньої поліцитемії базується на цитоморфологічному дослідженні крові, кісткового мозку, даних додаткових методів обстеження. Запідозрити справжню поліцитемію можна в чоловіків у разі збільшення рівня гемоглобіну понад 170 г/л, кількості еритроцитів більше ніж $6 \times 10^{12}/л$, у жінок— відповідно $150 \times 10^9/л$ та $5,3 \times 10^{12}/л$. Найінформативнішим є визначення загального об'єму еритроцитів за допомогою радіологічного методу, який при справжній поліцитемії в чоловіків перевищує 36 мл/кг, а в жінок — 32 мл/кг.

Окрім згаданих вище показників у хворих із справжньою поліцитемією виявляють збільшення рівня гематокриту, з прогресуванням захворювання приєднується тромбоцитоз, може спостерігатися лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво до мієлоцитів; у 5-8 разів зростає в'язкість крові. ШОЕ різко зменшена (0 — 2 мм/год). Збільшення активності лужної фосфатази нейтрофілів (180 - 300 у.о.) є патогномонічним для справжньої поліцитемії.

Дослідження пунктату кісткового мозку часто малоінформативне, тому для верифікації діагнозу доцільно проводити гістологічне дослідження кісткового мозку (трепанобіопсію), за яким визначають гіперплазію еритроцитарного або всіх трьох ростків мієлопоезу, помірне збільшення кількості еритро- і нормобластів. Це дослідження дозволяє диференціювати справжню поліцитемію від мієлофіброзу. У першому випадку має місце повне заміщення жирового депо гіперплазованою гемопоетичною тканиною, особливо мегакаріоцитами, явища фіброзу відсутні або незначні. При мієлофіброзі виявляють змінену архітектуру кістки, гемопоетична тканина витіснена сполучною.

У сироватці крові у хворих на справжню поліцитемію виявляють підвищений рівень вітаміну В₁₂, збільшення в'язкості крові, високий гематокрит, високий рівень сечової кислоти. У хворих із частими кровопусканнями може розвиватися сидеропенія.

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

Категорія А	
A1	Збільшення загального об'єму еритроцитів вище 36 мл/кг у чоловіків та 32 мл/кг у жінок.
A2	Немає причин вторинного еритроцитозу.
A3	Спленомегалія.
AA	Клональна аномалія (BCR-ABL негативний)
A5	Ендогенне формування еритроїдних колоній
Категорія В	
B1	Тромбоцитоз вище 400×10^9 /л.
B2	Лейкоцитоз вище 12×10^9 /л.
B3	У кістковому мозку спостерігається панмієлоз з переважанням еритроїдної проліферації. Знижений рівень еритропоєтину в сироватці.

Діагноз справжня поліцитемія достовірний, якщо у хворого є: A1+A2+A3 або A1+A2+ будь-які 2 із 3 показників категорії В.

Діагноз вважають вірогідним, якщо у хворого наявні всі три критерії категорії А або два критерії категорії А у поєднанні з двома будь-якими критеріями категорії В.

Нещодавно визначено, що в 95% захворювання справжня поліцитемія характеризується наявністю клональної молекулярно-генетичної аномалії - мутації кінази JAK2. Група експертів ВООЗ у 2008 році запропонувала нові діагностичні критерії Ph-негативних хронічних мієлопроліферативних захворювань, у тому числі і справжньої поліцитемії.

Великі критерії	Гемоглобін більше 185 г/л (чоловіки)
	Гемоглобін більше 165 г/л (жінки) або збільшення об'єму еритроцитарної маси
	Виявлення мутації JAK2 або інших клональних маркерів
Малі критерії	У кістковому мозку спостерігається панмієлоз з переважанням еритроїдної проліферації.
	Знижений рівень еритропоєтину в сироватці.
	Ендогенне формування еритроїдних колоній

Діагноз справжньої поліцитемії вважають вірогідним, якщо у хворого наявні:

- один великий критерій та два малих критерії;
- або 2 великих та 1 малий категорії.

Диференціальна діагностика

Захворювання необхідно диференціювати із вторинними та відносними еритроцитозами.

Вторинні еритроцитози можна розподілити на фізіологічні, тобто такі, що виникають унаслідок компенсаторної гіперпродукції еритропоєтину, та еритроцитози внаслідок неадекватної продукції еритропоєтину. До першої групи відносять: гіпоксичний стан у результаті перебування на висоті, серцево-судинні захворювання, особливо природжені вади серця, захворювання легенів з альвеолярною гіповентиляцією у завзятих курців, за метгемоглобінемії, сімейні поліцитемії (наявний аномальний гемоглобін з високою афінністю до кисню). До другої групи відносять такі захворювання нирок, як гідронефроз, кісти та гіпоксію нирок унаслідок тромбування ниркових артерій, а також масивні фіброміоми матки, первинний рак печінки на початкових стадіях та гемангіому мозочка.

До відносних еритроцитозів належать еритроцитози, які виникають унаслідок зменшення ОЦП та вторинного згущення крові з відносним переважанням кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові — при зневодненні організму, перерозподілі плазми крові, при опіках, нейросудинних реакціях.

Диференціально-діагностичні ознаки справжньої поліцитемії (еритремія) та симптоматичних еритроцитозів

№	Ознаки	Еритремія	Еритроцитози	
			Абсолютні	Відносні
1	Кількість еритроцитів	Значно збільшена	Помірно збільшена	Помірно збільшена
2	Гемоглобін	Значно збільшений	Помірно збільшений	Помірно збільшений
3	Гематокрит	Значно збільшений	Помірно збільшений	Помірно збільшений
4	Кількість тромбоцитів	Помірно збільшена	Помірно збільшена	Норма
5	Кількість лейкоцитів	Помірно збільшена	Норма	Норма
6	Маса циркулюючих еритроцитів	Значно збільшена	Норма або невелике збільшення	Зменшення
7	Кістковий мозок	Гіперплазія трьох ростків	Норма або реактивна гіперплазія еритроїдного росту	Норма
8	Селезінка	Збільшена	Не збільшена	Не збільшена
9	Свербіж шкіри	Частий симптом	Відсутній	Відсутній
10	Еволюція еритроцитозу	Прогресує без лікування	Зникає після усунення основної причини	Зникає після усунення основної причини

Для того, щоб, виключити відносний, реактивний характер еритроцитозу і підтвердити діагноз справжньої поліцитемії, визначають загальну масу еритроцитів, рівень еритропоетину, здатність гемопоетичних попередників до утворення еритропоетин-незалежних еритроїдних колоній *in vitro*, проводять цитогенетичний аналіз клітин кісткового мозку, здійснюють ультрасонографію селезінки, тестують експресію гену PRV1. Специфічною ознакою мієлопроліферативних захворювань є мутація кінази JAK2 яку все ширше використовують в якості маркеру пухлинних захворювань мієлоїдної тканини.

Лікування

Найширше для лікування справжньої поліцитемії застосовують кровопускання на фоні терапії антикоагулянтами: перед проведенням кровопускання хворому підшкірно в передню черевну стінку вводять 5000 ОД гепарину. Якщо виникає загроза тромбоутворення, у наступні після кровопускання дні можна продовжувати застосування антикоагулянтів прямої дії в половинних дозах. Обов'язковим є проведення гемодилуції сольовими розчинами або низькомолекулярними декстранами (реополіглокін), які покращують мікроциркуляцію. З метою профілактики тромбоутворення призначають дезагреганти: трентал, дипіридабол (курантил), тиклід, аспірин тощо.

Цитостатичну терапію застосовують у хворих з вираженою проліферацією тромбоцитарного або всіх трьох ростків гемопоезу, прогресуючим збільшенням селезінки або печінки.

У лікуванні справжньої поліцитемії використовують мієлосан, який призначають при гіпертромбоцитозі та прогресуючій спленомегалії в дозі (2 - 6) мг на добу тривалістю не більше ніж 4 - 6 тижня. Короткий період застосування пояснюється вираженим мієлосупресивним впливом препарату.

Гідроксисечовина — цитостатик, який впливає на проліферувальні клони клітин, призначають у дозі (1 - 1,5) г на добу. Препарат дає короткотривалий ефект, тому паралельно проводять кровопускання.

Хворим з гіперурикемією показаний алопуринол. Пацієнтам, яким часто проводять кровопускання, допускається призначення препаратів заліза, оскільки в них часто розвивається сидеропенія.

Розробляються інгібітори JAK2 тирозинкінази.

Типові аналізи крові

Хронічний мієлолейкоз:

Нь	- 90 г/л;
Кількість еритроцитів	- $2,7 \times 10^{12}$ /л;
Колірний показник	- 1,0;
Тромбоцити	- 1300×10^9 /л;
Лейкоцити	- $120,0 \times 10^9$ /л;
	бластні клітини - 2%; промієлоцити - 3%; мієлоцити - 8%; юні - 12%;
	паличкоядерні - 10%; сегментоядерні - 45%; базофіли - 6%;
	еозинофіли - 8%; лімфоцити - 4%; моноцити - 2%;
ШОЕ	- 20 мм/год.

Хронічний мієлолейкоз, бластний криз:

Нь	- 70 г/л;
Кількість еритроцитів	- $2,1 \times 10^{12}$ /л;
Колірний показник	- 1,0;
Тромбоцити	- 70×10^9 /л;
Лейкоцити	- $250,0 \times 10^9$ /л;
	бластні клітини - 15%; промієлоцити - 10%; мієлоцити - 12%;
	юні - 15%; паличкоядерні - 10%; сегментоядерні - 18%;
	базофіли - 10%; еозинофіли - 6%; лімфоцити - 2%; моноцити - 6%;
ШОЕ	- 30 мм/год.

Хронічний лімфолейкоз:

Нь	- 110 г/л;
Кількість еритроцитів	- $3,5 \times 10^{12}$ /л;
Колірний показник	- 0,9;
Тромбоцити	- 220×10^9 /л;
Лейкоцити	- $150,0 \times 10^9$ /л;
	паличкоядерні - 1%; сегментоядерні - 8%; лімфоцити - 88%;
	моноцити - 3%;
Клітини Боткіна – Гумпрехта	- 10 на 100 лейкоцитів;
ШОЕ	- 18 мм/год.

Еритремія:

Нь	- 220 г/л;
Кількість еритроцитів	- $7,2 \times 10^{12}$ /л;
Колірний показник	- 0,91;
Тромбоцити	- $450,0 \times 10^9$ /л;
Лейкоцити	- $12,2 \times 10^9$ /л;
	юні - 2%; паличкоядерні - 8%; сегментоядерні - 68%; базофіли - 0,5%;
	еозинофіли - 0,5%; лімфоцити - 15%; моноцити - 3%;
ШОЕ	- 0,5 мм/год.

Зразки клінічних діагнозів

1. Хронічний мієлолейкоз, стадія розгорнутих клініко-гематологічних проявів (II стадія).
2. Хронічний мієлолейкоз, термінальна стадія, бластний криз.
3. Хронічний лімфолейкоз, початкова стадія, А(0) за Rai/Біне.
4. Справжня поліцитемія, II стадія, фазані.
5. Справжня поліцитемія, II стадія, фаза В, спленомегалія.
6. Справжня поліцитемія, III стадія (термінальна), трансформація в гострий лейкоз.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин є високо спеціалізованим методом лікування, який передбачає пересадку стовбурових кровотворних клітин для встановлення довготривалого та стійкого гемопоезу. На відміну від трансфузії крові та її компонентів, що оказує тимчасовий ефект, пересажені стовбурові клітини та їх потомки забезпечують постійне кровотворення. В залежності від джерела гемопоетичної тканини трансплантація поділяється на аутологічну та алогенну.

При аутологічній трансплантації донором та реципієнтом клітин-попередників гемопоезу або стовбурових клітин є особисто пацієнт.

При алогенній трансплантації пацієнту пересаджують гемопоетичні стовбурові клітини іншої людини з врахуванням генетичної подібності та різниці між донором та реципієнтом. Алогенна трансплантація може бути від родичів, якщо донор та реципієнт кровні родичі, та не від родичів у всіх інших випадках.

Окремо виділяють сингенну трансплантацію, при якій донором є гомозиготний (однойцевий) близнюк.

При алогенній трансплантації гемопоетичної тканини переніс стовбурових кровотворних клітин від донора в організм реципієнта проводиться після режиму кондиціонування. Метод дозволяє замінити патологічне кровотворення хворого-реципієнта на «здорове» донорське кровотворення. Найбільш важливим при алогенній трансплантації при онкогематологічних захворювань є набуття реципієнтом протипухлинної імунокомпетентності за рахунок ефекту "трансплантат проти пухлини".

При аутологічній трансплантації використовують власні гемопоетичні кровотворні клітини для відновлення початкового кровотворення, яке було зруйноване використанням високих доз хіміотерапії або променевої терапії. Виконується для лікування деяких мієло- та лімфопроліферативних захворювань та солідних пухлин, які характеризуються рефрактерністю до стандартної хіміотерапії або рецидивували після неї.

Терапевтичний ефект засновано на дозозалежному протипухлинному ефекті цитостатиків та променевої терапії, де ауто трансплантація раніше заготовленої гемопоетичної тканини є методом корекції гематологічної токсичності.

При сиблінговій трансплантації від родичів (сиблінги - діти від одних батьків), як правило, враховуються антигени локусів HLA-A, -B та -DR. Ідеальна сумісність — це ідентичність по всім трьом локусам на обох хромосомах (шість антигенів). Якщо донор та реципієнт співпадають по 5 з 6 можливих HLA-A, -B та -DR алелів, ця ситуація оцінюється як "не сумісність по одному антигену". Кращим донором є HLA-ідентичний сиблінг.

Згідно законам наслідування Менделя, імовірність виявлення HLA-ідентичного брата або сестри (сиблінга) в сім'ї пацієнта складає 25%, тому більшість з пацієнтів мають обмежені шанси на здійснення алогенної трансплантації від родичів.

Альтернативними джерелами гемопоетичного матеріалу є добровільні HLA-ідентичні неродинні донори, частково сумісні члени родини та кордова (пуповинно-плацентарна) кров. Генотип альтернативного донора буде відрізнятися від генотипу реципієнта, тому таку трансплантацію слід розглядати в другу чергу, оскільки вона супроводжується виразнішими ускладненнями.

Ефективність трансплантації як алогенної, так і аутологічної оцінюють по трьом основним критеріям: виживання (загальне та безрецидивне), частота рецидивування та летальність, що обумовлена терапією. На ці показники впливає характер патології, стадія та особливості перебігу захворювання, вік, вид трансплантації, джерело гемопоетичного відновлення, супутні захворювання.

Після алогенної трансплантації спостерігається менша частота рецидивів захворювання за рахунок ефекту "трансплантат проти неоплазії" та більша летальність, обумовлена терапією.

Після аутологічної трансплантації частіше спостерігаються рецидиви захворювання, але менша летальність.

VI. План та організаційна структура заняття – див. додаток 1

VII. Матеріали контролю та методичного забезпечення заняття

**А. Матеріали контролю та методичного забезпечення
початкового етапу заняття**

Питання для контролю початкового рівня знань навичок та вмінь:

- Сформулюйте визначення поняття (ЛЕ).
- Визначте етіологію (ЛЕ).
- Вкажіть ключові ланки патогенезу (ЛЕ).
- Наведіть основні положення сучасної клінічної класифікації (ЛЕ).
- Назвіть типові клінічні прояви (ЛЕ).
- Складіть план лабораторного та інструментального обстеження хворого на (ЛЕ).
- Вкажіть ускладнення (ЛЕ).
- Назвіть принципи лікування (ЛЕ).
- Вкажіть основні групи препаратів, які використовуються при лікуванні хворих на (ЛЕ).

Тести для контролю вихідного рівня знань:

1. (На підстановку). В основі розвитку лейкемії лежить _____ .

Еталон відповіді: багатоступінчате утворення лейкемічних клонів

2. (На підстановку та послідовність 2) Назвіть ключові ланки патогенезу (ЛЕ) у правильній послідовності.

Еталон відповіді:

- 1) ураження гемопоєзу на рівні поліпотентних стовбурових клітин, порушення проліферації клітин зі збереженням диференціації
- 2) порушення апоптозу, імунні порушення
- 3) порушення проліферації та диференціації в кістковому мозку, накопичення маси пухлинних клітин
- 4) пригнічення нормального кровоутвоєння, лейкемічна інфільтрація органів та тканин
- 5) аутоімунні та інфекційно-запальні ускладнення

3. (На послідовність) Встановіть вірну послідовність стадій розвитку (ЛЕ).

- 1) передлейкемії
- 2) ремісії
- 3) рецидивів
- 4) термінальний
- 5) гострий

Еталон відповіді: 1), 5), 2), 3), 4),

4. З множинним вибором) Які групи препаратів входять до базисних засобів згідно протоколу терапії (ЛЕ) ?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| 1) алкалоїди | 6) глюкокортикоїди |
| 2) алкілюючі | 7) мінералокортикоїди |
| 3) антиметаболіти | 8) нестероїдні протизапальні |
| 4) атрациклінові антибіотики | 9) похідні метилгідразину |
| 5) вітаміни | 10) похідні сечовини |

Еталон відповіді: 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10

5. (На відповідність) Визначте відповідність препаратів групам лікарських засобів, що застосовуються для лікування хворих на (ЛЕ).

- | | |
|---------------------|------------------------------|
| 1) метатрексат | А) Алкілюючі |
| 2) циклофосфан | Б) Атрациклінові антибіотики |
| 3) преднізолон | В) Антиметаболіти |
| 4) вінбластин | Г) Похідні сечовини |
| 5) адріаміцин | Д) Глюкокортикоїди |
| 6) гідроксисечовина | Е) Алкалоїди |

Еталон відповіді: 1 – В; 2 – А; 3 – Д; 4 – Е; 5 – Б; 6 – Г;

Завдання II рівня:

1. Чоловік, 63 років, звернувся зі скаргами на різку загальну слабкість, поганий апетит, схуднення, біль у суглобах, відчуття тяжкості в правому підребер'ї. В крові: Ер. — $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$; Нь — 102 г/л; КП — 0,9; Тр. — $240 \times 10^9/\text{л}$; Л. — $138 \times 10^9/\text{л}$; бл. кл. — 1%; промц. — 2%; мц. — 13%; юні — 12%; п/я — 16%; с/я — 31%; баз. — 3%; еоз. — 8%; лф. — 9%; мон. — 5%; ШОЕ — 30 мм/год. Який попередній діагноз?

- A. Гострий лейкоз.
- B. Хронічний мієлолейкоз.
- C. Лейкемоїдна реакція.
- D. Еритромієлоз.
- E. Хронічний лімфолейкоз.

2. Хвора 52 років, звернулась до лікаря зі скаргами на слабкість, свербіж шкіри після контакту з водою, важкість в голові. Об'єктивно: шкірні покриви обличчя, шиї, кінцівок гіперемовані. АТ — 180/100 мм рт.ст. Селезінка на 4 см виступає з підребер'я. Який найбільш імовірний діагноз?

- A. Дерматоміозит.
- B. Алергічний дерматит.
- C. Справжня поліцитемія.
- D. Системна склеродермія.
- E. Гіпертонічна хвороба.

3. Хвора 18 років госпіталізована в гематологічне відділення зі скаргами на головну біль, загальну слабкість, відсутність апетиту, підвищення температури тіла до 39°C , появу припухлості на шиї. Об'єктивно: шкіра та слизові оболонки різко бліді, пакети лімфатичних вузлів на шиї по обидві сторони розміром до 1 см, безболісні. Печінка на 1 см відступає з підребер'я, безболісна, селезінка збільшена на 0,5 см, температура тіла 38°C . В крові: Нь — 98 г/л; Ер. — $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$; Л. — $32 \times 10^9/\text{л}$; с/я — 28%; мон. — 2%; лф. — 39%; бл. кл. — 31%; рет. — 3%; Тр. — $120 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 36 мм/год. Яка форма лейкозу у хворої?

- A. Гострий мієлобластний лейкоз.
- B. Недиференційований лейкоз.
- C. Хронічний лімфолейкоз.
- D. Хронічний мієлолейкоз.
- E. Гострий лімфобластний лейкоз.

4. Хвора 38 років, звернулась до лікаря в зв'язку зі слабкістю, лихоманкою, прогресуючим схудненням, головокружінням. Об'єктивно: ріст — 165 см, маса тіла — 40 кг, шкіра суха, різко бліда з жовтим відтінком. В крові: Ер. — $1,89 \times 10^{12}/\text{л}$; Нь — 86 г/л; Л. — $500 \times 10^9/\text{л}$; мієлобл. — 78%; нейтрофіли — 15%; лф. — 7%. Який найбільш імовірний діагноз?

- A. Анемія.
- B. Гострий лімфобластний лейкоз.
- C. Хронічний лімфоцитарний лейкоз.
- D. Гострий мієлобластний лейкоз.
- E. Лейкемоїдна реакція.

5. Жінка 30 років, звернулась до лікаря зі скаргами на біль у суглобах, лихоманку, періодичні крововиливи. До цього часу була здоровою, проживала в Чорнобилі до аварії на ЧАЕС. Об'єктивно: гепатолієнальний синдром, лімфатичні вузли не збільшені. В крові: Л. — $200 \times 10^9/\text{л}$, велика кількість гранулоцитів різного ступеню зрілості, мієлобл. < 5%, Ph- хромосома в клітинах кісткового мозку. Який діагноз найбільш імовірний?

- A. Мієлофіброз.
- B. Злоякісна пухлина.
- C. Гострий мієлолейкоз.
- D. Лейкемоїдна реакція.
- E. Хронічний мієлолейкоз.

6. Хвора 49 років, скаржиться на біль та наявність пухлини в лівому підребер'ї, загальну слабкість, підвищену втомлюваність, схуднення. Об'єктивно: шкіра та слизові оболонки помірно бліді, чисті, периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Симптоми стерналгії та осалгії негативні. Пульс — 92/хв, ритмічний. Печінка на 4 см виступає з під краю реберної дуги, безболісна, щільна, нижній край селезінки на рівні пупка. В крові: Нб— 90 г/л; ер. — $3,0 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,9; Л. — 140×10^9 /л; промц. — 10%; мц. — 13%; ю. — 11%; п/я — 28%; с/я — 22%; зоз. — 5%; баз. — 4%; лф. — 4%; мон. — 3%; ШОЕ — 38 мм/год; Тр. — 345×10^9 /л. Яка патологія найбільш імовірно обумовлює таку картину?

- А. Хронічний мієлолейкоз.
- В. Лейкемоїдна реакція.
- С. Синдром Бадда-Кіарі.
- Д. Цироз печінки.
- Е. Хронічний лімфолейкоз.

7. Хвора 60 років, скаржиться на задишку. На протязі багатьох років хворіє на хронічний бронхіт. Об'єктивно: виражений дифузний ціаноз. Ожиріння. АТ — 180/110 мм. рт. ст. В легенях — розсіяні сухі хрипи. Відмічається збільшення печінки й селезінки. В крові: Нб— 180 г/л; Ер. — $5,6 \times 10^{12}$ /л; Л. — 12×10^9 /л; Тр.— 480×10^9 /л; ШОЕ — 2 мм/год. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Синдром Піквика, симптоматичний еритроцитоз.
- В. Справжня поліцитемія. Хронічний бронхіт.
- С. Хронічний бронхіт. Симптоматичний еритроцитоз.
- Д. Гіпертонічна хвороба. Симптоматичний еритроцитоз.
- Е. Хронічний мієлолейкоз. Хронічний бронхіт.

8. Чоловік 44 років, поступив в інфекційне відділення з діагнозом фолікулярної ангіни. Температура тіла — $38,6^\circ\text{C}$, шкіра та слизові оболонки звичайного кольору. Пульс — 102/хв, АТ — 130/70 мм. рт. ст. В крові: Ер. — $2,7 \times 10^{12}$ /л; Нб— 90 г/л; КП— 1,0; Л. — 38×10^9 /л; бл. кл. — 68%; п/я — 2%; с/я — 14%; лф. — 14%; мон. — 2%; ШОЕ — 46 мм/год. Яке захворювання можливе у пацієнта?

- А. Хронічний лімфолейкоз.
- В. Гострий агранулоцитоз.
- С. Хронічний мієлолейкоз.
- Д. Гострий лейкоз.
- Е. Лейкемоїдна реакція.

9. Хворий 53 років, скаржиться на загальну слабкість, відсутність апетиту, схуднення, підвищення температури тіла. Об'єктивно: полілімфаденопатія, лімфатичні вузли тістуватої консистенції, гепатомегалія. В крові: Ер. — $4,0 \times 10^{12}$ /л; Нб— 110 г/л; Л. — 100×10^9 /л; баз. — 1%; зоз. — 1%; п/я — 4%; с/я — 42%; мон. — 25%; лімф. — 50%; тіні Боткіна-Гумпрехта. Який діагноз найбільш імовірний в даному випадку?

- А. Хронічний мієлолейкоз.
- В. Гострий лейкоз.
- С. Хронічний лімфолейкоз.
- Д. Лімфогранульоматоз.
- Е. Мієломна хвороба.

10. Хвора 45 років скаржиться на носові кровотечі, підвищення температури тіла до $39,5^\circ\text{C}$. Захворіла раптово. В анамнезі вірусний гепатит 2 роки тому. Об-но: геморагії на шкірі тулуба. Осалгія, стерналгія. Лімфовузли не збільшені. Перкуторно над легенями укорочення перкуторного звуку в прикоренево-базальних сегментах. Аускультативно - вологі дрібнопухирцеві хрипи. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького - негативний з обох боків. Ан.крові: ер- $2,8 \times 10^{12}$ /л, Нб-100г/л, КП-0,9, тр- 200×10^9 /л лейкоц- 42×10^9 /л, е-5%, п-2%, с-26%, л-20%, бласти-50%. Реакція бластів на глікоген - дифузна. Реакція на пероксидазу - позитивна. Ваш діагноз:

- А. Лейкемоїдна реакція за мієлоїдним типом
- В. Сублейкемічний мієлоз

С. Гострий лейкоз, мієлобластний варіант

Д. Хронічний мієлолейкоз

11. При якому з наведених захворювань виявляється абсолютний лімфоцитоз?

А. Алергози

В. Гельмінтози

С. Хронічний лімфолейкоз

Д. Хронічні вогнища інфекції

Е. Хронічний мієлобластний лейкоз

Еталон відповідей на тестові запитання:

1-В 2-С 3-Е

4-Д 5-Е 6-А

7-В 8-Д 9-С

10-С 11-С

Б. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття

Професійний алгоритм виконання курації хворого (орієнтовна карта) для формування практичних навичок та вмінь

№	Завдання	Послідовність виконання	Зауваження, попередження щодо самоконтролю
1	2	3	4
1	Провести об'єктивне обстеження хворого на (ЛЕ)	<ol style="list-style-type: none">Провести збір скарг, анамнезу захворювання.Ретельно зібрати анамнез життя пацієнта.Провести огляд хворого.Дослідити шкіру, периферійні лімфовузли, селезінкуДослідити серцево-судинну систему пацієнта (пальпація, перкусія).Провести аскультацію серця та магістральних судин.Дослідити систему органів дихання (перкусія).Провести дослідження системи травлення	<p>Звернути увагу на особливості, характеристики та умови виникнення больового синдрому. Встановити фактори ризику та супутні захворювання, які сприятимуть ускладненню перебігу лейкемії</p> <p>Оцінити загальний стан хворого, положення у ліжку, колір та вологість шкіри та слизових оболонок . Виявити блідість та підвищену вологість шкіри, ціаноз губ.</p> <p>Оцінити локалізацію, розміри лімфатичних вузлів та наявність гепато-спленомегалії , геморагічних ускладнень лейкемії</p> <p>Звернути увагу на ритмічність пульсу, наявність дефіциту пульсу, його напругу і величину на обох руках, верхівковий поштовх, його властивості, границі абсолютної та відносної серцевої тупості, їх зміни, ЧСС (тахі- чи брадикардія, екстрасистолія), АТ (підвищення, потім зниження САТ).</p> <p>Звернути увагу на ослаблення І тону, акцент ІІ тону на легеневій</p>

			<p>артерії, появу шумів та додаткових III, IV тонів.</p> <p>Встановити наявність задишки, відтінку перкуторного звуку над легеньми.</p> <p>Виявити зміни, що характерні для лейкемії (пальпаторна болючість у епігастрії, локальна напруга м'язів, перкуторна болісність в епігастрії).</p>
2	Сформулювати попередній діагноз.	<p>1. Сформулювати та попередній діагноз.</p> <p>2. Обґрунтувати всі складові попереднього діагнозу на підставі даних скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивного обстеження</p>	<p>Базуючись на сучасній класифікації (ЛЕ) сформулювати попередній діагноз та обґрунтувати кожен його складову.</p>
3	Оцінити показники лабораторних та інструментальних досліджень.	<p>1. Оцінити дані розгорнутого клінічного аналізу крові, мієлограми в нормі та при гострих і хронічних лейкеміях.</p>	<p>Звернути увагу на наявність лейкоцитозу, змін лейкоформули, «лейкемічного провалу», тромбоцитопенії, підвищення ШОЕ</p>
4	Інтерпретувати дані додаткових інструментальних досліджень.	<p>1. Інтерпретувати дані Ro-графії органів грудної клітки та червоної порожнини</p> <p>2. Оцінити дані внутрішньошлункової рН-метрії</p>	<p>Звернути особливу увагу на ознаки порушення пасажу барію по ШКТ (рефлюкси, стенози), прямі та непрямі ознаки виразок та ін</p> <p>Привернути увагу до рівнів показника полосного та пристінкового рН, його добову динаміку при моніторингу.</p>
5.	Провести диференційну діагностику.	<p>1. Послідовно знайти спільні риси у скаргах, даних анамнезу хвороби та життя, об'єктивному статусі, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження хворого та при схожій нозології.</p> <p>2. Знайти відмінності між скаргами, даними анамнезу хвороби та життя, об'єктивними симптомами, даними лабораторних та інструментальних методів дослідження хворого та при схожій нозології.</p> <p>3. На підставі виявлених відмінностей виключити схожу хворобу зі списку ймовірних діагнозів.</p> <p>4. Провести диференційну діагностику за вище означеним алгоритмом з усіма нозологіями, які мають схожу клінічну картину.</p> <p>5. Враховуючи неможливість виклю-</p>	<p>Особливу увагу треба приділити проведенню диференційної діагностики з клінічними проявами гастритів, дуоденітів, панкреатитів, функціональних розладів травлення, а також анемії, геморагічного та гепатоліснального синдрому іншої етіології, проявами ураження ЦНС.</p>

		чити (ЛЕ) зі списку імовірних діагнозів зробити висновок про найбільшу імовірність такого діагнозу.	
6.	Сформулювати остаточний клінічний діагноз.	1. Сформулювати остаточний клінічний діагноз. 2. На підставі попереднього діагнозу, аналізу даних додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження, проведеного диференційного діагнозу обґрунтувати всі елементи остаточного клінічного діагнозу.	Базуючись на сучасній класифікації лейкемії сформулювати попередній діагноз із зазначенням стадії, ускладнень основного захворювання та наявності супутніх захворювань.
7.	Призначити лікування пацієнту.	1. Призначити немедикаментозне лікування. 2. Призначити медикаментозне лікування.	Чітко вказати режим та деталізувати дієту відповідно захворюванню. Враховуючи вік, важкість стану пацієнта, стадію захворювання, наявність ускладнень та супутньої патології призначити сучасне медикаментозне лікування відповідно до протоколів терапії лейкемії.

В. Матеріали контролю для заключного етапу заняття

Тест III рівня. Провести диференційну діагностику типів гострих (ЛЕ) за даними цитохімічних тестів:

	миело- пероксидаза > 3	судан чор- ний > 3	хлорацетат естераза	альфа наф- тил бутира- тестераза	періодична Шифф - ки- слова (реакція на глікоген)	кисла фос- фатаза
L1	-	-	-	-/+	+B	-/+
L2	-	-	-	-/+	+A	-/+
L3	-	-	-	-/+	-	+
M1	+	+	-/+	-/+	-/+	+/-
M2	+	+	+/-	-/+	+	+/-
M3	+	+	+	-/+	+	+/-
M4	+	+	+/-	+	+	+
M5	-/+	-/+	-/+	+	+	+

Тест III рівня Провести диференційну діагностику (ЛЕ) із схожими станами

	Відсутні типові бласти	Транзиторий перебіг без ПХТ	Різне зниження Тромбоцитів	Геморагічний синдром	Зв'язок із септичним станом	Анемія	Ретикулоцитоз	Збільшені та безболісні	Збільшена печінка та селезінка	Висока еозинофілія
1. Лейкемії (ЛЕ)	-	-	+	+	-	+	-	+/-	+	-
2. Лейкемоїдні реакції										
а) моноросткові										
-псевдобластні	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
-промієлоцитарні	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
-нейтрофільні	+	+	-	-	+	+/-	-	-	-	-
б) 2-3 ростків										
-паранеопластичні	+	+	+	+/-	-	+	-	-	-	+/-
-при гострому імунному гемолізі	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
-при ДВС із інфекційним шоком	+	+	+	+/-	+	+/-	-	-	+/-	-
в) лімфоцитарні										
-інф. мононуклеоз	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
-іерсиніоз	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
-інф. лімфоцитоз (вірус Коксакі, ін.)	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
г) моноцитарно-макрофагальні										
-з відомих причин (tbc, саркоїдоз Бека, хвороба Вегенера)	-	+	-	-	-	+/	-	+/-	-	-
-з невідомих причин (гістіоцитоз синусів)	+	+	-	-	-	-	-	+	+/-	-
д) еозинофільні										
-паразитози (аскаридоз, стронгілоїдоз, фасциольоз, тріхінельоз, філяріоз, лямбліоз)	+	+	-	-	-	+/-	-	-	-	++

Хворий 16-и років місяць тому переніс гостре респіраторне вірусне захворювання, з приводу якого лікувався сульфадиметоксином та пеніциліном. Тиждень тому з'явилися болючість у горлі при ковтанні, біль у яснах, температура тіла підвищилась до 39 С. У зв'язку з різким погіршенням стану госпіталізований. Об-но: шкіра бліда; язик сухий; на слизових оболонках ясен, твердого та м'якого піднебіння, язика, мигдаликів некротичні виразки, які вкриті брудно-сірим нашаруванням. Ан.крові: ер-3,2x10¹²/л, Нб-100 г/л, лейк-80x10⁹/л, с-22%, м-3%, бластні клітини-75%, ШЗЕ-65 мм/год.

- 1) Який імовірний діагноз?
- 2) Які додаткові дослідження треба було призначити?
- 3) Яка тактика лікування була б вірною?

Еталон відповіді:

- 1) Гострий лейкоз
- 2) Стернальна пункція, цитохімічне дослідження клітин крові та кісткового мозку
- 3) Призначення сучасної VFM-програми - індукція ремісії (протокол №1)

VIII. Матеріали методичного забезпечення самопідготовки студентів: орієнтовна карта для організації самостійної роботи студентів з навчальною літературою

Завдання	Вказівки
Вивчити етіологію лейкемії	Перерахувати основні етіологічні фактори лейкемії
Вивчити патогенез лейкемії	Виділити ключові ланки патогенезу лейкемії
Вивчити клінічні прояви лейкемії	Встановити симптоми та згрупувати їх у клінічні синдроми, що дають змогу пропонувати імовірний діагноз лейкемії
Вивчити діагностичні критерії лейкемії	Скласти структурну схему захворювання
Вивчити додаткові методи дослідження (лабораторні, інструментальні)	Скласти план обстеження хворого на лейкемії
Вивчити патогномонічні для лейкемії зміни даних додаткових методів дослідження	Перерахувати основні діагностичні критерії лейкемії за даними додаткових методів дослідження
Провести диференційну діагностику, встановити заключний кінцевий діагноз	Обґрунтувати основні компоненти діагнозу відповідно до сучасної класифікації, та провести диференціальний діагноз
Призначити індивідуальне комплексне лікування хворого на лейкемії	Скласти лист призначень із зазначенням режиму, дієти, медикаментозного лікування, враховуючи вік, важкість стану хворого, стадію захворювання, наявність ускладнень та супутніх захворювань

ЛІМФОМИ ТА МІЄЛОМНА ХВОРОБА

Кількість навчальних годин: 5 годин

I. Актуальність теми:

Актуальність проблеми

За останні роки захворюваність на хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) має тенденцію до зростання. У розвинутих країнах за останні 20 років кількість ХЛПЗ, в тому числі неходжкінських злоякісних лімфом (НЗЛ), збільшилася на 50%. За даними Національного канцер-реєстру України в 2010 р. було діагностовано 3556 нових випадків захворювання на лімфоми. Кількість пацієнтів з лімфомою, які перебували на обліку в Національному канцер-реєстрі України на кінець 2011 р., становила 27 413 (12520 з неходжкінської лімфомою та 14893 – лімфома Ходжкіна). Кількість зареєстрованих летальних випадків від лімфоми в 2010 р. склала 1632 (393 – лімфома Ходжкіна та 1239 – неходжкінська лімфома).

Неходжкінські злоякісні лімфоми надзвичайно гетерогенні за походженням, рівнем диференціювання та функціональними ознаками клітин, з яких складається субстрат пухлини. У дорослих здебільшого діагностують первинні пухлини різних груп лімфатичних вузлів. Екстранодальні вогнища ураження зустрічаються рідше. Первинна локалізація патологічного процесу корелює із цитологічним варіантом пухлини та багато в чому визначає клінічні прояви захворювання і прогноз. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки, у дорослих захворювання переважає у віці 16-30 років, та у віці понад 90 років.

Мієломна хвороба, або генералізована плазмоцитома, або хвороба Рустіцького – Калера належить до групи парапротейнічних гемобластозів. До цієї групи також відносяться макроглобулінемія Вальденстрема та хвороба важких ланцюгів.

Мієломна хвороба – це хронічний В-клітинний лейкоз, диференційований до стадії секреції імуноглобулінів, тобто до стадії плазматичної клітини (або пухлини, які є похідними імунокомпетентних клітин, які здатні секретувати патологічний моноклоновий імуноглобулін (парапротейн)).

Актуальність вивчення теми зумовлена значним поширенням цієї хвороби серед населення різного віку. Частота захворювання становить 1:100000 населення у рік і неухильно збільшується у зв'язку із забрудненням мутагенами навколишнього середовища.

Хвороба характеризується важкістю перебігу, стадійністю, різноманітністю клінічних проявів. може перебігати під маскою інших захворювань; і тому виникають іноді значні труднощі у діагностиці даного захворювання.

II. Навчальна мета заняття:

- ознайомити студентів із клінічними проявами лімфом — лімфоми Ходжкіна (ЛХ) та Неходжкінських злоякісних лімфом, методами своєчасної діагностики, диференціальним діагнозом, питаннями лікування;
- ознайомити студентів із клінічними проявами множинної мієломи, методами своєчасної діагностики, диференціальним діагнозом, питаннями лікування;
- навчити студентів проводити грамотне опитування пацієнтів із деталізацією скарг, розпізнавати основні симптоми при лімфомах та множинній мієломі (ММ);
- ознайомити студентів з лабораторними методами дослідження, необхідними для встановлення діагнозу лімфоми;
- ознайомити студентів з лабораторними методами дослідження, необхідними для встановлення діагнозу ММ;
- навчити студентів самостійно трактувати результати аналізу периферійної крові у хворих на лімфоми та ММ;
- навчити студентів правильно обирати схему основного курсу лікування залежно від нозологічної форми ХЛПЗ.

Студент повинен знати:

- Класифікацію ХЛПЗ.
- Клінічну картину НЗЛ, ЛХ та ММ.
- Основні методи діагностики та диференційної діагностики ХЛПЗ.
- Основні принципи та методи лікування різних нозологічних форм ХЛПЗ.
- Клініку, лабораторну діагностику, диференційну діагностику ММ.
- Основні принципи лікування ММ.
- Клініку, лабораторну діагностику, диференційну діагностику ЛХ.
- Класифікацію, клініку, діагностику та диференційну діагностику НЗЛ.
- Лікування НЗЛ

Студент повинен Вміти:

- Обґрунтувати діагноз ММ результатами клінічних, лабораторних і інструментальних методів досліджень.
- Обґрунтувати діагноз НЗЛ та ЛХ результатами клінічних, лабораторних і інструментальних методів досліджень.
- Вибрати під час диференціальної діагностики для кожної нозологічної одиниці характерні відмінні ознаки (за принципом алгоритму).
- Оформити історію хвороби та листок призначень.
- Розпізнати під мікроскопом особливості мазку периферичної крові та кісткового мозку хворих на ММхворого.

Студент повинен Опанувати практичні навички:

- Провести обстеження хворого з ММ (анамнез, огляд, перкусія, пальпація, аускультация).
- Провести обстеження хворого з НЗЛ (анамнез, огляд, перкусія, пальпація, аускультация).
- Провести обстеження хворого з ЛХ (анамнез, огляд, перкусія, пальпація, аускультация).
- Трамбування результатів лабораторного обстеження під час діагностики ММ, НЗЛ та ЛХ.
- Вибір діагностичної та лікувальної тактики при ММ, НЗЛ та ЛГ.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

- студент повинен навчитись дотримуватися правил поведінки, принципів лікарської етики та деонтології біля ліжка хворого на ММ, НЗЛ та ЛХ;
- оволодіти вмінням встановлювати психологічний контакт з пацієнтом та його родиною;
- засвоїти почуття професійної відповідальності за своєчасність та адекватність надання кваліфікованої медичної допомоги;

IV. Міждисциплінарна інтеграція

Дисципліна	Знати	Вміти
1	2	3
1. Попередні (забезпечуючи)		
Нормальна Анатомія	Будову системи кровотворення людини, її кровопостачання та інервацію	
Гістологія	Будову кровотворних органів	
Нормальна Фізіологія	Фізіологію кровотворних органів та системи крові в нормі, нормативні показники лабораторних та інструментальних методів дослідження крові та кровотворних органів, їхнє значення	Оцінити дані лабораторних та інструментальних методів обстеження кровотворних органів та системи крові пацієнта
Патолог	Ключові ланки патогенезу ММ, НЗЛ та	

ічна Фізіологія	ЛХ	
Патологічна анатомія	Морфологічні особливості розвитку та перебігу ММ, НЗЛ та ЛХ	Аналізувати та інтерпретувати дані клінічного обстеження та додаткових методів обстеження хворого
Фармакологія	Фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти медикаментозних препаратів, які застосовуються при лікуванні хворих на ММ, НЗЛ та ЛХ	Призначити лікування, в залежності від віку, індивідуальних особливостей хворого, періоду захворювання. Означити оптимальний режим прийому та дози препаратів. Виписати рецепти.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Основні етапи та методи клінічного обстеження хворого	Зібрати скарги, анамнез хвороби, анамнез життя, виявити основні фактори ризику (ЛЕ), провести об'єктивне обстеження хворого по органах і системах, виявити клінічні ознаки (ЛЕ), інтерпретувати дані додаткових лабораторних та інструментальних досліджень
Промінева діагностика	Нормативні показники оглядової рентгенографії, КТ та УЗД органів черевної порожнини, кістяка та патологічні ознаки при ММ, НЗЛ та ЛХ та ін.	Інтерпретувати дані оглядової рентгенографії та інших ендовізуальних методів дослідження органів
Неврологія	Клінічні ознаки неврологічних розладів	Впізнавати клінічні ознаки та проводити диференційну діагностику з симптомами (ЛЕ)
2. Наступні (забезпечувані)		
Невідкладні стани	Фактори ризику та клінічні прояви невідкладних станів у хворих на ММ, НЗЛ та ЛХ.	Надавати невідкладну допомогу при невідкладних станах у хворих на ММ, НЗЛ та ЛХ.
Госпітальна терапія	Клінічні прояви ускладнень та атипових форм ММ, НЗЛ та ЛХ), тактика лікування	Визначати клінічні прояви ускладнень та атипових форм ММ, НЗЛ та ЛХ, вміти призначити лікування
3. Внутрішньопредметна інтеграція		
Ревматизм	Клінічні прояви ревматизму	Встановлювати характерні клінічні ознаки ревматизму та проводити диференційну діагностику з проявами ММ, НЗЛ та ЛХ
Ювенільний РА	Клінічні ознаки ЮРА	Виявляти патогномонічні клінічні ознаки ЮРА та проводити диференційну діагностику з симптомами ММ, НЗЛ та ЛХ
Анемія	Клінічні ознаки анемії	Впізнавати клінічні ознаки анемії та проводити диференційну діагностику з симптомами ММ, НЗЛ та ЛХ
Геморрагічний с-м	Клінічні ознаки геморрагічних діатезів	Впізнавати клінічні ознаки геморрагічних діатезів та проводити диференційну діагностику з симптомами ММ, НЗЛ та ЛХ
Гепатолієнальний синдром	Клінічні ознаки гепатолієнального синдрому	Впізнавати клінічні ознаки гепатолієнального синдрому та проводити диференційну діагностику з симптомами ММ, НЗЛ та ЛХ

V. Зміст теми:

Неходжкінські злоякісні лімфоми

Неходжкінські злоякісні лімфоми — це злоякісні пухлини лімфоїдної тканини, що об'єднують цілу низку лімфопроліферативних захворювань різного ступеня злоякісності, характеру уражень та особливостей клінічного перебігу пухлини, що розвиваються з клітин лімфоїдної тканини.

Етіологія і патогенез

Підвищений ризик захворюваності спостерігається у дітей з вродженим і набутиим імунodefіцитом. Певне значення має антигенна стимуляція при багатьох хронічних інфекційних захворюваннях, які спричинюють дисфункцію імунорегуляторних механізмів. Існують дані про зв'язок персистенції вірусу Епштейна - Барр з лімфою Беркітта, яка є ендемічним захворюванням серед дітей Африканського континенту, та з іншими типами лімфом.

До чинників, що сприяють розвитку ХЛПЗ, належать іонізуюче випромінювання, вплив променевої та хіміотерапії, аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, синдром Шегрена).

Класифікація

Відповідно до сучасної класифікації ВООЗ, лімфоми, залежно від походження пухлинного клону, поділяються на В- та Т-клітинні. Т- та В-клітинні лімфоми в свою чергу класифікують на лімфоми з клітин-попередників та з периферійних клітин, що відображує на якій стадії диференціювання клітини походить пухлинний клон. В цілому класифікація ВООЗ враховує морфологічні особливості пухлинних клітин, цитохімічні, імунотипові та цитогенетичні характеристики.

Класифікація неходжкінських злоякісних лімфом [ВООЗ, 2008]

В-клітинні	Т- та НК-клітинні
Пухлини з В-клітин-попередників	Пухлини з Т-клітин-попередників
В-лімфобластна хронічна лімфолейкемія/лімфома з клітин попередників	Т-лімфобластна лімфома/лейкоз з клітин-попередників
Пухлини зі зрілих В-клітин	Бластна НК-клітинна лімфома**
В-клітинна хронічна лейкемія/лімфома з малих лімфоцитів	Пухлини зі зрілих Т- і НК-клітин
В-клітинна пролімфоцитарна лейкемія	Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз
Лімфоплазмоцитарна лімфома	Лімфолейкоз з грануловмісних Т-клітин
Лімфома з клітин маргінальної зони селезінки	Агресивний лейкоз з НК-клітин
Волосатоклітинний лейкоз	Т-клітинна лімфома/лейкоз дорослих
Плазмоклітинна лімфома	Екстронодальна НК-/Т-клітинна лімфома, назальний тип
Солітарна кісткова плазмоцитома	Т-клітинна лімфома ентеропатичного типу
Позакісткова плазмоцитома	Підшкірна панікулоподібна Т-клітинна лімфома
Екстронодальна лімфома з клітин маргінальної зони з мукоз-асоційованої тканини	Грибовидний мікоз
Нодальна лімфома з клітин маргінальної зони	Синдром Сезарі
Фолікулярна лімфома	Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома
Лімфома з клітин мантиї	Периферична Т-клітинна лімфома, не специфікована

Залежно від клінічного перебігу лімфоми поділяються на індолентні, агресивні та високоагресивні лімфоми.

Агресивні лімфоми

Клітини при агресивних лімфомах діляться дуже швидко. Лімфовузли і органи, що уражені за агресивної лімфоми, швидко збільшуються в розмірах і симптоми хвороби з'являються відносно рано. Агресивні лімфоми зустрічаються переважно у дітей і молодих людей. У літніх людей агресивні лімфоми протікають повільніше. Пік захворюваності припадає на 50 років. Як і при ЛХ, чоловіки захворюють частіше за жінок.

Агресивна лімфома має більш злоякісний характер. Проте, саме завдяки тому, що клітини цих лімфом швидко діляться, вони високочутливі до терапії.

Найбільш часті варіанти агресивних неходжкинських лімфом:

- В-клітинні:
 1. Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ)
 2. Лімфома мантийної зони
 3. Медіастинальна (тимічна) В-великоклітинна лімфома
 4. Інтравакулярна великоклітинна лімфома
 5. Первинна лімфома серозних порожнин
- Т-клітинні:
 1. Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома
 2. Периферична Т-клітинна лімфома, не уточнена (ПТКЛ)
 3. Екстранодальна НК/Т-клітинна
 4. Гепатоспленічна Т-клітинна лімфома
 5. Анапластична великоклітинна лімфома (АВКЛ)

Індолентні лімфоми

Клітини при індолентних лімфомах діляться повільно. Індолентні лімфоми характеризуються тривалою спокійною течією, але є істотно менш чутливими до хіміотерапії.

Діти не хворіють на індолентні лімфоми. У молодих людей вони зустрічаються рідко. Захворюють, в основному, літні люди, частіше чоловіки.

Лімфовузли і органи збільшуються поволі і симптоми хвороби з'являються іноді через декілька років від початку захворювання. Багато пацієнтів з індолентними лімфомами взагалі не вимагають лікування до тих пір, поки не з'являться симптоми, а у хворого погіршиться якість життя.

Найчастіші варіанти індолентних неходжкинських лімфом:

- Фолікулярна лімфома;
- Лімфома з малих лімфоцитів/хронічний лімфолейкоз;
- Лімфоми маргінальної зони;
- Макроглобулінемія Вальденстрема;
- Шкірні Т-клітинні лімфоми.

Клініка

Клінічна картина різних форм НЗЛ має багато спільних рис. Першим симптомом захворювання часто буває збільшення лімфатичних вузлів, селезінки, яєчка, частки щитоподібної залози, тощо. У деяких випадках у симптоматиці захворювання на початкових етапах переважає клініка загальної інтоксикації. Часто хвороба може розвиватися під маскою аутоімунної гемолітичної анемії, геморагічного васкуліту, поліартриту, екземи. Лімфатичні вузли мають щільну консистенцію, рухомі, безболісні, утворюють конгломерати, що інколи сягають великих розмірів (16 - 20 см у діаметрі), можуть здавлювати великі судини середостіння, спричинювати застій у системі верхньої порожнистої вени. У разі стиснення трахеї може порушуватися функція дихання.

Унаслідок збільшення лімфатичних вузлів у воротах печінки та стиснення загальної жовчної протоки виникає жовтяниця. Збільшення брижових та заочеревинних лімфатичних вузлів призводить до порушення функції кишечника, органів сечовиділення.

Аналіз периферійної крові може бути без особливостей. Кількість лейкоцитів нормальна або підвищена, особливо при деяких формах НЗЛ низького ступеня злоякісності, наприклад при лімфо-

цитарних НЗЛ, перебіг яких супроводжується лейкоцитозом за рахунок лімфоцитозу. Вагомих змін у лейкоцитарній формулі може не спостерігатися.

Показники червоної крові та кількість тромбоцитів на початку захворювання, як правило, не змінюються. У разі прогресування патологічного процесу розвиваються нормохромна анемія та тромбоцитопенія. Серед лімфобластних НЗЛ, лімфоми В-клітинного походження становлять близько 20 %. Частіше хворіють діти, ніж дорослі. Вогнища ураження найчастіше локалізуються в лімфатичних вузлах, шкірі, кістках. У патологічний процес швидко залучається кістковий мозок.

Лімфоплазмочитарна лімфома (імуноцитома) частіше спостерігається у хворих літнього віку. Уражуються лімфатичні вузли, селезінка, кістковий мозок, рідше виникають екстранодальні вогнища ураження, а також з'являються пухлинні клітини в периферійній крові. У сироватці крові визначають моноклоновий парапротеїн типу IgM, у зв'язку з чим може розвиватися синдром підвищеної в'язкості крові.

Для лімфоми мантийної зони характерні лімфаденопатія, спленомегалія, екстранодальні ураження, особливо органів травного тракту. Перебіг захворювання помірно агресивний. У разі прогресування патологічного процесу спостерігається інфільтрація пухлинними клітинами кісткового мозку.

Фолікулярна лімфома з клітин центрів фолікулів (центроцитів) спостерігається серед лімфом найчастіше і, як правило, у дорослих. Майже 40 % хворих з пухлинами лімфоїдної тканини страждають на фолікулярну лімфому. Вогнища ураження виявляють у лімфатичних вузлах, селезінці, кістковому мозку, а також екстранодально. У разі прогресування можлива трансформація захворювання у великоклітинну В-неходжкінську злоякісну лімфому.

Класичний варіант лімфоми Беркітта описано в дітей Східної Африки та Нової Гвінеї. Він характеризується ураженням кісток, лімфатичних вузлів, нирок, яєчників, легенів. Кістковий мозок залучається в процес рідко.

Т-лімфобластні неходжкінські злоякісні лімфоми зустрічаються частіше в підлітків і молодих чоловіків. Захворювання супроводжується збільшенням лімфатичних вузлів і (або) наявністю пухлини середостіння, часто перебігає з лейкомізацією.

У хворих з грибоподібним мікромом (синдромом Сезарі) виявляють численні ураження шкіри у вигляді вузлів, бляшок. Крім того, спостерігається ураження лімфатичних вузлів.

Т-клітинна лімфома кишечника зустрічається в дорослих, перебігає з ентеропатією, виразками і перфорацією слизової оболонки тонкої кишки.

Ураження кісткового мозку може спостерігатися при будь-якій морфологічній формі НЗЛ.

Діагностика

Діагноз НЗЛ ставиться після біопсії та вивчення видаленої пухлини під мікроскопом.

Для більш точної діагностики типу лімфоми необхідне проведення імунофенотипування на зразках тканин, отриманих під час біопсії, що дозволяє розрізнити види клітин по особливих білках (антигенах) на їх поверхні. Для різних лімфом характерні специфічні патерни експресії поверхневих білків.

Крім того, потрібно оцінити наскільки поширена хвороба, дізнатися, в якому стані знаходяться органи (печінка, нирки, серце). Тому потрібно робити всебічне обстеження, зокрема:

- УЗД черевної порожнини і інших областей імовірного ураження;
- рентген грудної клітки;
- комп'ютерну томографію;
- магніторезонасну томографію;
- радіоізотопне дослідження (сцинтиграфія);
- позитронно-емісійну томографію;
- аналізи крові - загальний і біохімічний;
- дослідження кісткового мозку;
- можливо, дослідження спинномозкової рідини;
- молекулярно-діагностичні тести.

Інформація, яку отримує лікар під час огляду і обстеження, дозволяє йому встановити діагноз, з'ясувати поширеність хвороби і вибрати правильний варіант лікування.

Клінічна класифікація НЗЛ **Система стадіювання неходжкінських злоякісних лімфом** **[Ann-Arbor, США]**

I стадія - ураження одного регіону лімфатичних вузлів або одного екстранодального органу або ділянки (IE);

II стадія - ураження двох або більше регіонів лімфатичних вузлів по одну сторону діафрагми, або локалізоване ураження екстра-нодальних органів або ділянок (IIE);

III стадія - ураження лімфатичних вузлів або органів по обидві сторони діафрагми, яке також може супроводжуватися локалізованим ураженням екстранодального органу або ділянки (ШЕ) або селезінки (ШS), або їх одночасним ураженням (ШSE);

IV стадія - дифузне, або дисеміноване ураження одного екстранодального органу з одночасним ураженням лімфатичних вузлів або без такого.

A: відсутність симптомів пухлинної інтоксикації;

B: наявність симптомів пухлинної інтоксикації (B-симптоми) - лихоманка, профузна пітливість, прогресуюча втрата ваги.

Диференціальна діагностика

Диференціальну діагностику проводять із захворюваннями, що супроводжуються лімфаденопатією, зокрема лімфогранулематозом, лейкоміями, метастазами раку, інфекційними захворюваннями (тифи, паратифи, бруцельоз, інфекційний мононуклеоз, туберкульоз лімфатичних вузлів, хвороба «котячих подряпин», трихінельоз, сифіліс), хворобою Крона, саркоїдозом, дифузними захворюваннями сполучної тканини, системними васкулітами; первинним і вторинним імунодефіцитами, у тому числі ВІЛ-інфекцією.

Основні методи лікування НЗЛ

Вибір лікування лімфоми визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта. Протипухлинна медикаментозна та променева терапія спрямована на біохімічні процеси в оболонці, цитоплазмі, органелах або генетичному апараті клітин злоякісного новоутворення. Спільною властивістю цих процесів є певний часовий порядок. Саме тому застосування лікувальних втручань упорядковане у вигляді схем з точним визначенням дози і часу прийому кожного лікарського засобу, дози і часу опромінення.

1. Хіміотерапія

Хіміотерапія — лікування, яке застосовується для руйнування пухлинних клітин протипухлинними препаратами (цитостатиками).

Види хіміотерапії:

- монохіміотерапія — лікування одним хіміопрепаратом (циклофосфамід, флударабін, мабтера, хлорамбуцил, тощо);
- поліхіміотерапія — поєднання декількох хіміопрепаратів (схеми COP, CVPP, LVPP, CNOP, CAMP, тощо);
- високодозна терапія — комбінована хіміотерапія у високих дозах, яка, як правило, передують ауто- або алотрансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин крові.

2. Трансплантація стовбурових клітин, трансплантація кісткового мозку.

Використовується переважно для лікування хворих агресивними лімфомами. Під час підготовки до трансплантації частково або повністю знищуються нормальні клітини кісткового мозку. В ході трансплантації ці клітини замінюються або власними клітинами хворого, які було заготовлено раніше, або сумісними донорськими клітинами.

- алогенна трансплантація кісткового мозку (аллоТКМ) — пересадка кісткового мозку від однієї людини (донора) іншому (реципієнтові), незалежно від того, родичі вони чи ні. Стовбурові кліти-

ни, які відновлюють кістковий мозок у реципієнта, отримують або з кісткового мозку або з периферичної крові донора (трансплантація периферичних стовбурових клітин).

- аутологічна пересадка кісткового мозку (аутоТКМ), під час якої стовбурові клітини забирають з кісткового мозку або периферичної крові пацієнта, заморожують і зберігають. Потім пацієнт отримує високодозну хіміотерапію або опромінювання, після чого йому внутрішньовенно вводять його стовбурові клітини. В деяких випадках, якщо є підозра на те, що стовбурові клітини містять домішок пухлинних клітин, перед введенням пацієнтові проводять додаткове очищення стовбурових клітин.

3. Хірургічні методи лікування — майже не застосовуються при лімфомах. Хірургічні методи застосовується, переважно, в діагностичних цілях, оскільки діагноз лімфоми вимагає біопсії і морфологічного дослідження.

4. Променева терапія

Променева терапія (ПТ) (опромінювання) — використовуються рентгенівські промені, які прицільно знищують пухлинні клітини. Опромінювання — це метод місцевої терапії, що вражає пухлинні клітини тільки в зоні ураження, або вірогідного ураження. Залежно від обставин, опромінювання може використовуватися як єдиний метод лікування або в комбінації з хіміотерапією. При променевої терапії клітини лімфоми гинуть тільки в зоні опромінювання. Променева терапія сама по собі безболісна і не перетворює пацієнта на джерело радіації, проте має ряд побічних ефектів. Вони можуть виявлятися безпосередньо в зоні опромінювання (сухість, дратівливість і хворобливість шкіри) або носити більш загальний характер (стомлюваність, слабкість, втрата апетиту), оскільки в полі опромінювання потрапляють і здорові тканини.

5. Терапія моноклональними антитілами

Терапія моноклональними антитілами (МКАТ) — це лікарські препарати, що містять особливі білки (антитіла), які знаходять і зв'язуються тільки з певними мішенями (антигенами), розташованими на поверхні пухлинних клітин і це скріплення викликає загибель всіх пухлинних клітин, на яких розташований антиген. Використання моноклональних антитіл призводить до максимально можливого знищення пухлинних клітин, що попереджає розвиток прогресування (рецидиву) захворювання і дає шанс на виліковування від хвороби. Терапія МКАТ призначається в поєднанні як з хіміотерапією, так і без хіміопрепаратів. Найважливішим антитілом в лікуванні В-клітинних лімфом є ритуксімаб (анти-CD20, Мабтера)

6. Радіоімунотерпія

Радіоімунотерпія — застосування моноклональних терапевтичних антитіл, сполучених з радіоактивними речовинами (радіоізотопами). Моноклональні антитіла специфічно зв'язуються з пухлинними клітинами, а радіоізоотоп сприяє їх загибелі. Радіоімунотерапія — перспективний напрям. Проте її застосування зв'язане з великими складнощами, оскільки терміни зберігання радіоактивно мічених антитіл складають декілька днів. Наразі, призначення препарату хворому практично означає індивідуальне замовлення і доставку із-за кордону. Крім того, робота з радіоактивно міченими препаратами повинна проводитися в спеціально обладнаних для цього відділеннях досвідченим персоналом.

Алгоритм лікування НЗЛ залежно від групи ризику:
Лікування В-клітинних НЗЛ (перша лінія)

Група ризику	НЗЛ низького ступеня злоякісності (індолентні)	
	I/II	III/IV
Низький ступінь ризику	ПХТ (СНОР ± Мабтера СОР ± МАБТЕРА) (6-8 курсів) ± Променева терапія (35 - 40Гр)	-
Висока група ризику	ПХТ (СНОР ± Мабтера СОР ± МАБТЕРА) (6-8 курсів) ± променева терапія (35 - 40Гр)	ПХТ (СНОР ± Мабтера СОР ± МАБТЕРА) (6-8 курсів)
НЗЛ проміжного ступеня злоякісності		
Низький ступінь ризику	ПХТ (СНОР ± Мабтера СОР ± МАБТЕРА) (3-6 курсів) ± променева терапія (35-40Гр)	-
Висока група ризику	ПХТ (СНОР ± Мабтера СОР ± МАБТЕРА) (8 курсів)	ПХТ (СНОР ± Мабтера, СОР ± МАБТЕРА, VAPES-B ± МАБТЕРА) (8 курсів)
НЗЛ високого ступеня злоякісності		
Протокол CODOX-M/IVAC або R-CODOX-M/IVAC		

Лімфома Ходжкіна або лімфогранулематоз

Лімфома Ходжкіна або лімфогранулематоз (ЛГМ) за класифікацією ВООЗ відносять до хронічних лімфопроліферативних захворювань. Зазвичай уражуються вторинні лімфоцитарні органи (лімфатичні вузли, селезінка). Лімфогранулематоз за даними статистичних досліджень нараховує біля 30% усіх випадків Неходжкінських злоякісних лімфом. У Європі та США захворюваність на ЛГМ коливається від 2,3 до 2,8 випадків на 100 000 населення. У віковому аспекті крива захворюваності на ЛГМ має два піка. Перший пік доводиться на вік від 15 до 40 років, другий спостерігається після 55 років.

Етіологія та патогенез

Етіологія та патогенез при ЛГМ до цього часу остаточно не вивчені. Аналіз даних епідеміологічних досліджень свідчить про те, що виникненню та розвитку захворювання сприяють сполучення екзогенних та ендogenous чинників, які включають генетичну схильність, загальну реактивність організму, гормональний вплив на лімфоїдну тканину, вплив тривалої антигенної стимуляції, або імуносупресорних агентів. Встановлений зв'язок між підвищеним ризиком виникнення ЛГМ та певними антигенами системи HLA (Human Leukocyte Antigen System), а також з генетично обумовленими первинними імунодефіцитними станами. Встановлені такі чинники ризику, як тонзілектомія, апендектомія, раніше перенесені вірусні інфекції, в тому числі інфекційний мононуклеоз. Інфікування вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) відбувається ще у ранньому дитячому віці. У сироватці крові дітей з ЛГМ титр антитіл до капсидного антигену ВЕБ значно вищий ніж у здорових. Високий титр антитіл виявляється також у родичів хворих.

Але найбільш визнаною в наш час є теорія пухлинного генезу ЛГМ. Автори теорії [Lukes R.J., Parker J.W., 1978] висловлюють сумнів, що ЛГМ має злоякісну природу з самого початку розвитку

захворювання. На їх думку, різні клітинні елементи, що складають загальний елемент гранульоми, є виявленням захисної реакції організму, яка проходить по типу реакції відторгнення трансплантату.

Пухлинна прогресія при ЛГМ має певні особливості. На відзнаку від неходжкінських злоякісних лімфом, ЛГМ не є первинно генералізованим процесом.

Діагностика

Діагноз встановлюється на основі результатів гістологічного дослідження, з визначенням того чи іншого гістологічного варіанту ЛГМ та обов'язковим виявленням «діагностичних» клітин Березовського-Штернберга (БШ). Типові клітини БШ великих розмірів, в діаметрі від 25 мкм до 80 мкм, містять два або більше округлих чи овальних ядер. Хроматин дуже ніжний, рівномірний. У ядрах виявляються досить великі ядерця. Цитоплазма світла, широка.

Відповідно до класифікації ВООЗ виділяють нодулярний варіант з лімфоїдним переважанням та «класичні» варіанти ЛГМ, до яких належать: нодулярний склероз, змішано-клітинний варіант, лімфоїдне виснаження та варіант багатий лімфоцитами.

Класифікація лімфогранулематозів [ВООЗ]

Гістологічні варіанти ЛГМ	Морфологічні особливості	Частота діагностики
I. Нодулярний варіант з лімфоїдним переважанням (НВЛП)	Нодулярний тип вогнища ураження. В пухлинному інфільтраті переважають лімфоцити, гістіоцити та ЛиГ-клітини (лімфо-гістіоцитарний тип клітин БШ). Клітини БШ зустрічаються рідко.	3 - 5%
II. «Класичні» варіанти ЛГМ:		
1. Нодулярний склероз;	В пухлинному інфільтраті лакунарні клітини, клітини БШ, фіброзна тканина.	75%
2. Змішано-клітинний варіант	В пухлинному інфільтраті лімфоцити, гістіоцити, клітини БШ, клітини Ходжкіна, плазматичні клітини, еозинофіли.	20 - 30%
3. Лімфоїдне виснаження:		1 - 2%
а) дифузний фіброз	Порушення рисунку лімфатичного вузла. Пухлинний інфільтрат гіпоклітинний, зустрічаються поля некрозу, клітини БШ (іноді у вигляді кластерів), гістіоцити, плазматичні клітини, поодинокі клітини Ходжкіна;	
б) ретикулярний варіант	Пухлинний інфільтрат складають крупні атипові клітини, клітини Ходжкіна, клітини БШ.	
4. Варіант багатий лімфоцитами	Дифузний характер ураження. У пухлинному інфільтраті клітини БШ, лімфоцити, лімфобласти, імунобласти.	5 - 7%

Клінічна класифікація Ann Arbor в Модифікації Costwold

Стадія.	Поширеність захворювання
I	Ураження одного регіону лімфатичних вузлів або органів (таких як селезінка, тимус, кільце Вальдеєра)
II	Ураження двох чи більше регіонів лімфовузлів по одну сторону діафрагми (при цьому середостіння та лімфовузли воріт легень вважаються окремими локусами). Кількість локусів уражень індексується (приклад - II2)
III	Ураження регіонів лімфатичних вузлів або органів по обидва боки діафрагми (III), що може включати ураження селезінки (III3) та/або обмежуватись ураженням суміжних

екстралімфатичних структур або локусів (ШЕ, ШЕС)

IV Множинні екстранодальні локуси або комбінація збільшених лімфатичних вузлів з екстранодальним ураженням

Впровадження сучасних імунотипічних методів дослідження підтверджує В-клітинну природу пухлинних клітин при ЛГ та дає можливість провести диференціацію між нодулярним варіантом з лімфоїдним переважанням та «класичними» варіантами ЛХ, що в подальшому впливає на визначення об'єму терапії.

Клініка

Клінічні симптоми ЛГМ різноманітні і обумовлені локалізацією пухлини, стадією процесу. Як правило, захворювання починається повільно та поступово на фоні загального задовільного самопочуття. Звичайно першими проявами ЛХ є збільшення ізольованої групи лімфатичних вузлів, або одного вузла. Частіше, за даними різних авторів, у 60 - 80 відсотків випадків, процес починається у шийно-надключичних лімфовузлах, частіше справа. Збільшені лімфатичні вузли різних розмірів, спочатку рухливі, щільно-еластичні, не спаяні із шкірою, іноді болісні. Поступово вони збільшуються, утворюють конгломерати. У 20 відсотків хворих ЛХ захворювання починається зі збільшення лімфовузлів середостіння, що спочатку може бути встановлено випадково, так як клінічних симптомів захворювання може не бути. В більш пізні терміни, коли розміри пухлини збільшуються, виникає кашель, задишка, симптоми вдавнення верхньої полої вени, можуть бути болі за грудниною. Ураження вузлів середостіння є найбільш характерним для нодулярного склерозу. Як правило, захворювання діагностується пізно і має несприятливий прогноз.

У (5 - 10)% хворих ЛГМ починається гостро з лихоманки, нічних потів, швидкого схуднення. Звичайно, в таких випадках збільшення лімфатичних вузлів з'являється пізніше і воно незначне, а захворювання супроводжується ранньою лейкопенією та анемією.

В період розгорнутої картини захворювання можливе ураження усіх лімфоїдних органів і взагалі усіх органів та систем.

Найчастішою екстранодальною локалізацією є легенева тканина. Можливе ураження легень внаслідок інфільтративного росту з лімфатичних вузлів середостіння. Звичайно захворювання не супроводжується фізикальними симптомами. Клітини БШ у харкотинні виявляють дуже рідко. Значно частіше виявляється накопичення рідини у плевральних порожнинах. У рідині виявляються лімфоїдні, ретикулярні клітини та діагностичні клітини БШ.

Кісткова система уражається також часто як і легені. Первинне ізольоване ураження печінки спостерігають у надзвичайних випадках.

Свербіж шкіри зустрічається у (25 - 35)% хворих, від помірного — на ділянці збільшених лімфовузлів, до свербежу всього тіла з

Лихоманка у хворих на ЛГМ носить дуже різноманітний характер. Більша чи менша пітливість відзначається у всіх хворих. Проливний нічний піт, що примушує міняти білизну, часто супроводжує періоди високої лихоманки і вказує на тяжкість захворювання.

Схуднення супроводжує загострення процесу і термінальний стан захворювання.

При дослідженні периферичної крові у момент виявлення захворювання специфічних змінень немає. У багатьох хворих виявляють помірний лейкоцитоз — $(10-20) \times 10^9/\text{л}$. В лейкоцитограмі — нейтрофілоз з паличкоядерним зсувом. Інколи спостерігається еозінофілія. При прогресуванні процесу відмічається лімфоцитопенія. У (10- 15)% хворих процес супроводжується підвищенням кількості тромбоцитів. Панцитопенія з геморагічними ускладненнями нерідко з'являється на пізніх стадіях розвитку хвороби, але частіше розвивається внаслідок інтенсивної променевої та хіміотерапії. Збільшення ШОЕ — неспецифічний симптом, асоціюється із збільшенням альфа-1 і альфа-2 глобуліну (за рахунок церулоплазмїна і гаптоглобіна, а також фібриногену).

Мієлограма у хворих на ЛХ, як правило, не має суттєвих відхилень від норми. Але інколи спостерігається мієлоїдна та мегакаріоцитарна гіперплазія, помірний моноцитоз і еозінофілія. При дисемінації процесу з ураженням кісткового мозку, в трепанатах клубневої кістки, рідше в аспіратах, можуть бути виявлені пухлинні клітини БШ.

В комплекс обстеження хворих, окрім загально-клінічних методів, входить рентгенологічне дослідження органів грудної клітини з томографією середостіння, ультразвукове дослідження печінки, селезінки, позачеревних та мезентеріальних вузлів, або комп'ютерна томографія, ендоскопія шлунку, дванадцятипалої кишки; пряма нижня рентгеноконтрастна лімфографія (якщо планується опромінювання позачеревних лімфатичних колекторів): експлоративна лапаротомія із спленектомією. Діагностична лапаротомія з спленектомією не показана у хворих з верифікованим діагнозом після курсів ПХТ, а лише у хворих на ЛГМ у випадках спленомегаїї, а також при розвитку гіперспленізму.

Диференційну діагностику проводять з захворюваннями, які супроводжуються збільшенням лімфатичних вузлів. Це перш за все неходжкінські злюкисні лімфоми, метастази раку в лімфатичні вузли, туберкульоз лімфовузлів, саркоїдоз та іншими.

Морфологічний діагноз ЛГМ вважається верифікованим, якщо він підтверджується трьома незалежними патогістологами.

Клінічна класифікація лімфоми Ходжкіна

Стадія	Клінічна характеристика
I	Ураження лімфатичних вузлів однієї області, або локальне ураження екстралімфатичного органу або тканини
II	Залучення в процес лімфатичних вузлів двох або більше ділянок по один бік діафрагми
IIЕ	Локальне ураження екстралімфатичного органу або тканини та одного або більше лімфатичних вузлів по один бік діафрагми
III	Ураження лімфатичних вузлів з обох боків діафрагми
IIIЕ	Ураження екстралімфатичного органу або тканини та одного або більше лімфатичних вузлів з обох боків діафрагми
IIIS	Ураження лімфатичних вузлів з обох боків діафрагми та селезінки
IIIES	Ураження екстралімфатичного органу або тканини та одного або більше лімфатичних вузлів з обох боків діафрагми та селезінки
IV	Дисеміноване ураження одного або декількох екстралімфатичних органів, з ураженням лімфатичних вузлів або без такого. Ураження печінки або кісткового мозку

Симптоми інтоксикації

Симптом	Підгрупи клінічних стадій	
	A	B
Нічний профузний піт	-	+
Гарячка понад 38°C не менше 3 днів	-	+
Втрати ваги тіла на 10% за останні 6 місяців	-	+

В останні роки, окрім стадії, для вибору тактики та об'єму лікування хворих на ЛХ рекомендовано використовувати групу прогностичних факторів, що запропоновані як Германською групою по вивченню ЛХ (GHSG, German Hodgkin Lymphoma Study Group), так і Європейською організацією по вивченню та лікуванню раку (EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer). Сукупність прогностичних факторів та клінічна стадія дозволяє виділити групу з хворих на ЛХ з низьким, проміжним та високим ризиком прогнозу клінічного перебігу, що і визначає в подальшому тактику та об'єм терапії.

**Несприятливі фактори ризику у хворих на лімфому Ходжкіна
за GHSG та EORTC рекомендаціями**

	EORTC	GHSG
A	Велика медіастенальна маса (розширення тіні середостіння більше ніж на 1/3 діаметра грудної порожнини в самому широкому її осередку)	Велика медіастенальна маса (розширення тіні середостіння більше ніж на 1/3 діаметра грудної порожнини в самому широкому її осередку)
B	Вік > 50 років	Екстранодальне ураження
C	ШОЕ > 30 мм/год	ШОЕ > 30 мм/год з B-симптомами або ШОЕ > 50 мм/год без B-симптомів
D	Ураження > 4 зон лімфатичних вузлів	Ураження > 3 зон лімфатичних вузлів

Групи ризику за GHSG та EORTC критеріями

Група ризику	EORTC	GHSG
Низька	I — II стадія без несприятливих факторів	I - II стадія без несприятливих факторів
Проміжна	I - II стадія з одним або більше несприятливими факторами	I - ПА стадія з одним або більше несприятливими факторами ІІВ стадія з C/D несприятливими факторами
Висока	III - IV стадія	ІІВ з A/B несприятливими факторами III - IV стадія

Лікування

На сьогодні основними напрямками терапії хворих на ЛХ є:

1. Цитостатична терапія;
2. Променева терапія;
3. Комбінована терапія, що включає цитостатичну та променеву терапію;
4. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин:
 - a. Аутологічна;
 - b. Алогенна;
5. Лікування моноклональними антитілами (МКАТ).

Лікування хворих на лімфому Ходжкіна з небулярним варіантом лімфоїдного переважання у I — ПА стадії без несприятливих факторів.

Для хворих з нодулярним варіантом лімфоїдного переважання у ІА стадії без несприятливих факторів рекомендувано хірургічне видалення ураженого вузла та в подальшому проведення променевої терапії тільки на зону ураження у дозі 20 - 30 Гр або застосування підходу «очкування та спостереження».

Для лікування хворих на лімфому Ходжкіна із «класичним» гістологічним варіантом у ІІІ стадії без несприятливих прогностичних факторів більш обґрунтованим є проведення 2 — 4 курсів поліхіміотерапії «ABVD» (адріобластин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) та променевої терапії на зону ураження у дозі 30 - 35 Гр.

Лікування хворих на лімфому Ходжкіна у I-II стадії з несприятливими факторами (проміжної групи ризику)

Аналізуючи результати закінчених рандомізованих досліджень, встановлено, що обґрунтованим, стандартним, ефективним та менш токсичним режимом для лікування хворих на ЛХ у I - II стадії з несприятливими факторами є проведення чотирьох курсів «ABVD» та ПТ на первинно уражені ділянки у СОД 30-35 Гр.

Лікування хворих на лімфому Ходжкіна групи високого ризику

Групу хворих на ЛХ високого ризику відповідно до критеріїв, запропонованих як Германською групою по вивченню ЛХ GHSG так і Європейською організацією по вивченню та лікуванню ра-

ку, складають хворі у ІІІ та у ІІІ - ІV клінічній стадії за класифікацією Ann-Arbor. Методом вибору для цих хворих є 6 - 8 курсів ПХТ («ABVD», «BEACOPP-стандарт» «BEACOPP-escalated», «BEACOPP-14») з променевою терапією на залишкову пухлину.

Проведення консолідувальної ПТ (СОД 30 Гр) хворим на ЛХ групи високого ризику за результатами рандомізованих досліджень вважається обґрунтованим тільки для хворих, які досягли часткової відповіді після 6-8 курсів ПХТ («ABVD», «СОРР/ABVD», «BEACOPP») або мали незначну відповідь (< 70 %) із залишковими нодулярними ушкодженнями (> 2,5 см). Вважається, що менше 20% хворих на ЛХ після проведення лікування за схемою «BEACOPP-14» або «BEACOPP-escalated» потребує ПТ на зони залишкових нодулярних уражень розміром більше 2.5 см.

Лікування хворих на лімфому Ходжкіна рефрактерних до первинної терапії та при прогресуванні хвороби

Для хворих під час рецидиву (ранньому або пізньому) та при рефракторній формі ЛХ доцільним є проведення ранньої ВДХТ/аутоТСК, поки хворі ще не мали тривалої історії хіміотерапії, і, відповідно, накопиченої токсичності цитостатичних препаратів, що дозволяє вилікувати значну кількість хворих на ЛХ.

Теоретично, використання аlogenної трансплантації стовбурових клітин (АЛТСК), які не контаміновані пухлинними клітинами повинно бути ще більш ефективним методом лікування хворих на ЛХ. Однак, як, зазначено результатами багатьох досліджень, проведення АЛТСК супроводжується значною токсичністю, і не дає переваг хворим на ЛХ. Тому на сьогодні питання, що до доцільності проведення АЛТСК у хворих на ЛХ ще остаточно не вирішено.

Терапія моноклональними антитілами хворих на лімфому Ходжкіна.

Одним з альтернативних підходів до лікування хворих на ХЛПЗ, в тому числі і при ЛХ, є використання моноклональних антитіл (МКАТ).

Ритуксімаб (Мабтера, МКАТ до CD20-антигену) використовується для лікування хворих на ЛХ з НВЛП та з лімфоїдним переважанням, тому що на злоякісних клітинах виявляється експресія CD20-антигену.

Лікування хворих на лімфому Ходжкіна старшої вікової групи

За даними досліджень встановлено, що хворі старшої вікової групи у більшості випадків мають тяжку супутню патологію серцево-судинної, дихальної системи, цукровий діабет. За даними не рандомізованих досліджень вважається, що для хворих, вік яких 60 та більше років, стандартом ПХТ залишається 2-8 курсів «СОРР або ABVD» з обов'язковим призначенням колоністимулюючого фактору (нейпоген) для зменшення токсичних реакцій. Після ПХТ використовується променева терапія на залишкову пухлину.

Розроблена нова схема «VEREMВ» цитостатичної терапії для хворих на ЛХ старшої вікової групи. Режим «VEREMВ» є менш токсичним, за рахунок виключення дакарбазину, який є цитостатиком, що асоціюється з токсичністю, та зменшення дози преднізолону.

Множинна мієлома

Мієломна хвороба, (плазмоцитома, хвороба Рустицького— Калера) — клональне злоякісне захворювання, зумовлене проліферацією і накопиченням у кістковому мозку плазматичних клітин, які виробляють секрет у вигляді структурно гомогенних імуноглобулінів або їх фрагментів.

Ризик розвитку мієломної хвороби зростає під впливом радіоактивного опромінення і дії біохімічних чинників (бензолу, органічних розчинників).

Множинна мієлома частіше вражає темношкірих, чим білих. Як правило, захворювання виникає de novo і лише в невеликому числі випадків — після періоду доброякісної моноклональної гамопатії.

Питома вага множинної мієломи (ММ) складає 1 % від усіх злоякісних захворювань та 10 % — в структурі гемобластозів. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України грубий показник захворюваності на ММ в Україні складає 1,7 випадка на 100 000 населення, стандартизований показник (світовий стандарт) складає 1,1 випадка на 100 000 населення. Грубий показник смертності складає 1,2 на 100 000 населення. При цьому близько 40 % хворих помирає протягом року від моменту встановлення діагнозу.

Захворюваність чоловічого та жіночого населення суттєво не відрізняється. Більшість випадків захворювання на ММ припадає на людей, віком понад 60 років. Ті, кому на момент встановлення діагнозу немає і 40 років, складають лише 2% хворих. Ця статистика важлива при плануванні окремих видів лікування, наприклад високодозової хіміотерапії з трансплантацією стовбурових клітин. Не дивлячись на те що верхня вікова межа для інтенсивного лікування зростає, множинну мієлому як і раніше лікують в основному традиційною хіміотерапією.

Патогенез

У патогенезі мієломної хвороби значну роль відіграють цитокіни. Інтерлейкін-6 є основним цитокіном, який сприяє утворенню остеокластів. Остеокластактивуючий фактор, який виділяється мієломними клітинами, був ідентифікований як інтерлейкін-16 і фактор некрозу пухлин. Ці чинники можуть сприяти розвитку резистентності пухлини до лікування і призводити до деструкції кісток.

Згідно з імунохімічною класифікацією, розрізняють варіанти мієломної хвороби:

- G-мієлома;
- A-мієлома;
- D-мієлома;
- E-мієлома;
- Мієлома Бенс-Джонса;
- Несекретуюча та M-мієлома.

G-мієлому діагностують у 50 % хворих, A-мієлому — у 25 %, хвороба Бенс-Джонса (хвороба легких ланцюгів) зустрічається у (12 - 20)% хворих.

Згідно з клініко-анатомічною класифікацією [Н.Е. Андреева, 1998], виділяють такі форми мієломної хвороби:

- дифузно-вогнищеву (у 60 % хворих);
- дифузну (у 24 % хворих);
- множинно-вогнищеву (у 15 % хворих);
- рідкісні (склерозивну, переважно вісцеральну - в 1 % хворих).

За перебігом розрізняють хронічну (розгорнуту) та гостру (термінальну) фази захворювання.

Міжнародна система стадіювання множинної мієломи за ISS

I стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін < 3,5 мг/л та альбумін сироватки > 3,5 г/дл
II стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін < 3,5 мг/л та альбумін сироватки > 3,5 г/дл або $\beta 2$ -мікроглобулін 3,5–5,5 мг/л
III стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін > 5,5 мг/л

Мієломну хворобу класифікують також за стадіями [Durie та Salman, 1975].

I стадія: до характеристик цієї стадії відносять:

- рівень гемоглобіну > 100 г/л або гематокриту > 32 %;
- нормальний рівень кальцію в сироватці крові;
- низький рівень продукції мієломних білків (IgG < 50 г/л, IgA < 30 г/л, білок Бенса Джонса в сечі < 4 г на добу);
- величина пухлинної маси < 0,6 кг/м²;
- відсутність ураження кісток або ознак остеопорозу.

II стадія: якщо не можна поставити діагноз I або III стадії мієломної хвороби, діагностують II стадію захворювання.

III стадія: третю стадію захворювання встановлюють за наявності таких критеріїв:

- рівень гемоглобіну < 85 г/л, гематокриту < 25 %;
- рівень кальцію в сироватці крові > 12 мг/100 мл;
- високий рівень мієломних білків у сироватці крові і в сечі (IgG < 70 г/л, IgA < 50 г/л, білок Бенса Джонса в сечі > 12 г на добу);
- наявність більше як трьох ділянок ураження кісткової тканини;
- величина пухлинної маси більше ніж 1,2 кг/м².

Клініка

До основних синдромів розгорнутої клінічної картини мієломної хвороби відносять: ураження скелету, нервової системи, нирок, синдром підвищеної в'язкості крові, геморагічний синдром, синдром порушення гемопоезу, пригнічення імунітету.

Ураження кісток пов'язане як з вогнищевим пухлинним ростом плазматичних клітин у вигляді кісткових пухлин, так і з виділенням ними остеокластактивуючого фактора. Деструктивні процеси розвиваються переважно в плоских кістках, ребрах, хребті, черепі, кістках тазу, проксимальних відділах трубчастих кісток. Нерідко виникають компресійні переломи хребта, защемлення нервових закінчень.

Ураження нервової системи: можуть спостерігатися параплегії, геміплегії або геміпарез, полінейропатії, гіперкальціємічна енцефалопатія.

Важким ускладненням мієломної хвороби є мієломна нефропатія, яка проявляється протеїнурією, нирковою недостатністю, гематурією. Для цієї патології не характерний розвиток артеріальної гіпертензії, ретинопатії та набряків. Ниркова недостатність призводить до смерті третини хворих на мієломну хворобу. Високий вміст протеїнів у сироватці крові зумовлює підвищення в'язкості крові, що клінічно проявляється сухістю шкіри і слизових оболонок, синдромом Рейно, виразкуванням шкіри, парапротеїнемічною комою. Геморагічний синдром спостерігається у 15 % хворих з (7-мієломою і у 30 % хворих з Л-мієломою внаслідок осідання парапротеїнів на мембранах тромбоцитів, утворення ними комплексів з V, VII, VIII факторами згортання крові, периваскулярного відкладання амілоїду.

Унаслідок порушення гемопоезу може розвинути анемія - у (85 - 90) % хворих у кістковому мозку виявляють мієломноклітинну інфільтрацію. У хворих з мієломною хворобою визначають пригнічення імунітету внаслідок порушення утворення антитіл, зменшення кількості гранулоцитів тощо.

У деяких випадках білок Бенса Джонса може взаємодіяти з колагеном і відкладатись у тканинах багатих на колаген — шкірі, судинах, суглобах, сухожилках, м'язах (міокард, язик), у вигляді пара-амілоїду. За наявності кріоглобулінемії спостерігається поява на холоді висипань на шкірі, акроціаноз, затерплість пальців рук.

Діагностика

Для мієломної хвороби патогномонічною є плазматична інфільтрація кісткового мозку (більше ніж 10%) та моноклональна імуноглобулінемія (сироватковий М-компонент або білок Бенса Джонса в сечі). В аналізі крові визначають збільшення ШОЕ, еритроцити склеєні у вигляді монетних стовпчиків, виявляють плазматичні клітини, нормохромну нормоцитарну (інколи макроцитарну) анемію, знижену кількість ретикулоцитів. До обов'язкових обстежень у хворих на мієломну хворобу відносять визначення рівнів кальцію, креатиніну, натрію, калію в крові, дослідження функції нирок (за наявності протеїнурії), визначення часу згортання крові.

Запідозрити мієломну хворобу можна при гіперпротеїнемії більше ніж 100 г/л, зменшенні альбуміно-глобулінового співвідношення менш ніж на одиницю. Патологічні імуноглобуліни виявляють на електрофореграмі білків сироватки крові за наявності вузької і різко обмеженої фракції (М-компонент). Під час рентгенологічного дослідження кісток у хворих на мієломну хворобу виявляють дефекти круглої чи овальної форми різної величини, остеопороз та деструкцію хребців. При дифузній формі визначають тільки дифузний остеопороз.

Під час імунофенотипування визначають експресію білків-антигенів рецепторів лімфоцитів клітинами мієломного клону CD38, CD49, CD56, не визначають експресію CD19, у той час як нормальні плазматичні клітини експресують антиген CD19. Вважають, що саме втрата здатності синтезувати антиген CD19 може призводити до накопичення мієломної маси.

Прямі ознаки загострення захворювання та/або ураження органів-мішенів:

- а) поява нових плазматитом у м'яких тканинах або нових кісткових уражень;
- б) доведене збільшення в розмірах існуючих плазматитом або кісткових уражень (більше 50% і не менше 1 см);
- в) гіперкальціємія (>2,65 ммоль/л);

г) зниження рівня гемоглобіну.

Диференціальна діагностика

Для макроглобулінемії Вальденстрема характерна проліферація дрібних лімфоцитів, М-протеїн при мієломній хворобі представлений найчастіше IgG, IgA, а при хворобі Вальденстрема — IgM. Початкові стадії мієломної хвороби необхідно диференціювати із захворюваннями нирок, хронічними захворюваннями печінки, туберкульозом, дифузними захворюваннями сполучної тканини. У встановленні діагнозу допомагає дослідження кісткового мозку, біохімічне дослідження крові, імунофенотипування, визначення М-компонента та білка Бенса Джонса.

Лікування

Вибір лікування MM визначається за віком та загальним станом пацієнта (перш за все необхідно визначити, чи є пацієнт кандидатом для проведення аллогенної трансплантації стовбурових клітин), наявністю супутньої патології, також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта.

При солітарній формі мієломної хвороби призначають променеви терапію в сумарній дозі (40 - 50) Гр.

За множинної (поширеної) мієломи хворі, які є кандидатами на аутологічну трансплантацію кісткового мозку, отримують 4 курси хіміотерапії індукції ремісії за схемами VAD (вінкристин, адриабластин, дексаметазон), PAD (бортезоміб, адриабластин, дексаметазон) з подальшим проведенням процедури трансплантації. Решта хворих отримує курсове лікування за схемою MPT (мелфалан, преднізолон, талідомід).

Курси хіміотерапії при мієломній хворобі застосовують при розвитку анемії, зростанні рівня М-компонента, гіперпарапротеїнемії, вираженій деструкції кісткової тканини.

Традиційним лікуванням є застосування мелфалану (алкерану) в якості монотерапії або у поєднанні з преднізолоном. Цикли повторювали кожні чотири тижня. Схемою вибору при ХНН є VD (Бортезоміб, Дексаметазон).

Якщо мієломна хвороба прогресує, проводять терапію другої лінії і призначають схему ЦАВП (циклофосфамід, адриабластин, вінкристин, преднізолон) або інші схеми з подібною ефективністю.

Алогенну трансплантацію кісткового мозку призначають у хворих віком до 55 років у рамках дослідницьких клінічних протоколів. Для підтримувальної терапії та з метою досягнення ремісії або стабілізації патологічного процесу застосовують альфа-інтерферон у дозі 3000000 ОД/м² 3 рази на тиждень. При вираженій анемії доцільно призначити еритропоетин. Хворим на мієломну хворобу із синдромом підвищеної в'язкості крові (загальний білок сироватки більше 120 г/л) показаний плазмаферез. Процедуру проводять 2-3 рази на тиждень у кількості 4-6 сеансів.

При компресійних переломах застосовують тривале витягнення, спеціальні корсети, детальну репозицію і фіксацію кісткових уламків, якщо є показання, — хірургічний остеосинтез. Для забезпечення постійного навантаження на опірні частини скелета хворим показані заняття ЛФК. Для лікування деструктивних уражень кісток застосовують сучасний препарат аредія, який запобігає прогресуванню уражень скелета та їх патологічним наслідкам (компресійні переломи, тощо) або сповільнює їх розвиток. Препарат вводять у дозі 90 мг одноразово кожні чотири тижня. Під час лікування інфекційних ускладнень поряд з антибактеріальною терапією показане введення препаратів імуноглобулінів. Середня тривалість життя хворих, які отримують сучасне лікування, становить п'ятдесят місяців.

VI. План та організаційна структура заняття — див. додаток 1

VII. Матеріали контролю та методичного забезпечення заняття

А. Матеріали контролю для підготовчого етапу заняття

Питання для контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь:

- Визначення мієломної хвороби та патогенез мієломної хвороби.
- Класифікації мієломної хвороби.
- Охарактеризуйте клінічні прояви хвороби.

- Назвіть і дайте детальну характеристику основним синдромам, які зустрічаються при мієломній хворобі.
- Ускладнення мієломної хвороби.
- Діагностика та основні діагностичні критерії мієломної хвороби
- Диференційний діагноз мієломної хвороби з хронічним лімфолейкозом, хворобами нирок, іншими пухлинами. Диференційна діагностика при синдромі протеїнурії.
- Лікування мієломної хвороби.
- Лікування ускладнень мієломної хвороби. Показання до плазмаферезу.
- Прогноз захворювання, профілактика.
- Перебіг та діагностика макроглобулінемії Вальденстремма.
- Особливості клініки та перебігу хвороби важких ланцюгів.
- Медико-соціальна експертиза.

Тести початкового рівня знань

1. Діагноз неходжкінська лімфома встановлюється на основі:

- A. Гістологічного вивчення видаленої пухлини.
- B. Аналізу периферичної крові.
- C. Пункційної біопсії пухлини.
- D. Скарг та анамнезу.

2. Неходжкінська злоякісна лімфома — це злоякісне захворювання крові, що розвивається з:

- A. Клітин мієлоїдного ряду.
- B. Клітин лімфоїдного ряду.
- C. Клітин еритроїдного ряду.
- D. Клітин мегакаріоцитарного ряду.

3. Діагноз лімфоми Ходжкіна може бути встановленим на основі:

- A. Аналізу скарг хворого (лихоманка, збільшення лімфатичних вузлів, зниження ваги тіла тощо).
- B. Пункційної біопсії збільшеного вузла.
- C. Аналізу периферичної крові, аналізу сечі.
- D. Гістологічного дослідження видаленого вузла та обов'язковим виявленням «діагностичних» клітин (Березовського-Штернберга).

4. Неходжкінська злоякісна лімфома належить до:

- A. Солідних пухлин.
- B. Захворювань системи крові.
- C. Інфекційних захворювань.
- D. Ревматичних захворювань.

5. Діагноз множинної мієломи високо ймовірний при виявленні:

- A. Нормохромної анемії, протеїнемії, протеїнурії, високого ШОЕ.
- B. Збільшених лімфатичних вузлів, лихоманки.
- C. Збільшених лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалії, нормохромної анемії.
- D. Протеїнурії, гіпопротеїнемії, набряків, високого ШОЕ.

6. Субстрат пухлини при множинній мієломі:

- A. Плазматичні клітини.
- B. 5-лімфоцити.
- C. Г-лімфоцити.
- D. Міелоцити.

7. Діагноз множинної мієломи встановлюється на основі:

- A. Виявлення аутоантител в сироватці крові та на поверхні тромбоцитів крові.
- B. Виявлення більше 10% плазматичних клітин у кістковому мозку, парапротеїну у крові та/або сечі.
- C. Зниження рівня гемоглобіну (менше 100 г/л), високого ШОЕ, протеїнемії.
- D. Виявлення вогнищ остеолізу, зниження рівня гемоглобіну (менше 100 г/л), високого ШОЕ.

8. Субстрат пухлини при НЗЛ:

- A. Плазматичні клітини
- B. Мієлоцити
- C. В-лімфоцити або Т-лімфоцити
- D. Мегакаріоцит

9. Основні методи лікування множинної мієломи:

- A. Антибіотико терапія.
- B. Переливання компонентів крові.
- C. Гемодіаліз.
- D. Цитостатична терапія (хіміотерапія).

10. Ниркова недостатність найбільш часто ускладнює перебіг

- A. Множинної мієломи.
- B. Лімфоми Годжкіна.
- C. Неходжкінських злоякісних лімфом.
- D. Вп-дефіцитної анемії.

Еталон відповідей на тестові запитання:

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

Б. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття

Професійний алгоритм виконання курації хворого (орієнтовна карта) для формування практичних навичок та вмінь

№	Завдання	Послідовність виконання	Зауваження, попередження щодо самоконтролю
1	2	3	4
1	Провести об'єктивне обстеження хворого на лімфогранульоматоз, мієломну хворобу, неходжкінську лімфому.	<p>1. Провести збір скарг, анамнезу захворювання.</p> <p>2. Ретельно зібрати анамнез життя пацієнта.</p> <p>3. Провести огляд хворого.</p> <p>4. Дослідити шкіру, периферичні лімфовузли, селезінку</p> <p>5. Дослідити серцево-судинну систему пацієнта (пальпація, перкусія).</p> <p>6. Провести аускультацию серця та магістральних судин.</p> <p>7. Дослідити систему органів дихання (перкусія).</p>	<p>Звернути увагу на особливості, характеристики та умови виникнення больового синдрому.</p> <p>Встановити наявність факторів ризику та супутніх захворювань, які сприятимуть ускладненню перебігу</p> <p>Оцінити загальний стан хворого, положення у ліжку, колір та вологість шкіри та слизових оболонок.</p> <p>Оцінити локалізацію, розміри лімфатичних вузлів та наявність гепатоспленомегалії і , геморагічних ускладнень .</p> <p>Звернути увагу на ритмічність пульсу, наявність дефіциту пульсу, його напругу і величину на обох руках, верхівковий поштовх, його властивості, границі абсолютної та відносної серцевої тупості, їх зміни, ЧСС (тахі- чи брадикардія, екстрасистоля), АТ (підвищення, потім зниження САТ).</p> <p>Звернути увагу на ослаблення I тону, акцент II тону на легеневій артерії, появу шумів та додаткових III, IV тонів.</p>

		8. Провести дослідження системи травлення	Встановити наявність задишки, відтінку перкуторного звуку над легеньми. Виявити зміни, що характерні для лімфом та множинної мієломи (гепатоспленомегалія).
2	Сформулювати попередній діагноз.	1. Сформулювати та попередній діагноз. 2. Обґрунтувати всі складові попереднього діагнозу на підставі даних скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивного обстеження	Базуючись на сучасній класифікації сформулювати попередній діагноз та обґрунтувати кожен його складову.
3	Оцінити показники додаткових лабораторних та інструментальних досліджень.	1. Оцінити дані розгорнутого клінічного аналізу крові. 2. Оцінити дані аналізу сечі 3. Оцінити дані протеїнограми. 4. Оцінити дані мієлограми.	Звернути увагу на наявність анемії, лейкоцитозу або лейкопенії, еозинофілії, лімфоцитозу, підвищення ШОЕ. Звернути увагу на наявність протеїнурії Звернути увагу на наявність гіперпротеїнемії Звернути увагу на наявність плазматичної, мієлоїдної, лімфоїдної інфільтрації
4	Інтерпретувати дані додаткових інструментальних досліджень.	1. Інтерпретувати дані Рографії, томографії органів грудної клітки, черепу, черевної порожнини 2. Оцінити дані біопсії лімфатичного вузла	Звернути особливу увагу на ознаки збільшення мезентеріальних лімфовузлів та лімфовузлів середостіння, плевральний випіт, гепатоспленомегалію, дефекти, остеопороз кісток та ін. Звернути увагу на наявність клітин Березовського-Штернберга
5.	Провести диференційну діагностику. У хворого на лімфогранульоматоз, мієломну хворобу, неходжкінську лімфому.	1. Послідовно знайти спільні риси у скаргах, даних анамнезу хвороби та життя, об'єктивному статусі, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження хворого та при схожій нозології. 2. Знайти відмінності між скаргами, даними анамнезу хвороби та життя, об'єктивними симптомами, даними лабораторних та інструментальних методів дослідження хворого та при схожій нозології. 3. На підставі виявлених відмінностей виключити схожу хворобу зі списку ймовірних діагнозів. 4. Провести диференційну діагностику за вище означеним алгоритмом з усіма нозологі-	Особливу увагу треба приділити проведенню диференційної діагностики з клінічними проявами лімфоаденопатії, гепатолієнального синдрому іншої етіології, ураженням кісток, геморагічним синдромом

		ями, які мають схожу клінічну картину. 5. Враховуючи неможливість виключити зі списку імовірних діагнозів зробити висновок про найбільшу імовірність такого діагнозу.	
6.	Сформулювати остаточний клінічний діагноз.	1. Сформулювати остаточний клінічний діагноз. 2. На підставі попереднього діагнозу, аналізу даних додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження, проведеного диференційного діагнозу обґрунтувати всі елементи остаточного клінічного діагнозу.	Базуючись на сучасній класифікації сформулювати попередній діагноз із зазначенням стадії, ускладнень основного захворювання та наявності супутніх захворювань.
7.	Призначити лікування пацієнту, хворому на лімфогранульоматоз, мієломну хворобу, неходжкінську лімфому.	1. Призначити немедикаментозне лікування. 2. Призначити медикаментозне лікування.	Чітко вказати режим та деталізувати дієту відповідно захворюванню. Враховуючи вік, важкість стану пацієнта, стадію захворювання, наявність ускладнень та супутньої патології призначити сучасне медикаментозне лікування відповідно до протоколів терапії лімфогранульоматозу, мієломної хвороби, неходжкінських лімфом.

В. Матеріали контролю для заключного етапу заняття

Тест III рівня ($\alpha=3$) Провести диференційну діагностику із захворюваннями, які супроводжуються лімфаденопатією

1. Чоловік 50 років скаржиться на збільшення лімфатичних вузлів на шиї, в пахвах, швидке схуднення, відсутність апетиту, нудоту, шкірне свербіння і болі в кістках тазу і грудної клітки. Хворіє 3 місяці. Загальний стан важкий, шкіра бліда, надзвичайно суха. На шиї, в пахвах і здухвинних ділянках лімфатичні вузли 1- 3 см, щільні. Гепатоспленомегалія. Аналіз крові: Нb-95 г/л, Л-12*10⁹/л, еозин. -10%, ШОЕ -45 мм/год. Ro-графія органів грудної клітки: збільшення лімфовузлів середостіння.

- 1) Ваш діагноз?
- 2) Які методи потрібні для верифікації діагнозу?
- 3) Тактика лікування (перерахуйте групи препаратів)?

Еталон відповіді:

- 1) Лімфогранульоматоз, III Б стадія.
- 2) Розгорнутий аналіз крові, загальний аналіз сечі, протеїнограма, коагулограма, печінкові проби, креатинін, електроліти; Ro-графія органів грудної клітки, УЗД черевної порожнини, біопсія шийних лімфовузлів.
- 3) Комбіноване лікування: променева та полі хіміотерапія (циклофосфан, вінбластін, преднізолон, адриаміцин).

2. Хворий, 67 років, скаржиться на загальну слабкість, пітливість, біль в кістках. Об'єктивно: шкіра бліда, периферичні лімфовузли не збільшені. t-36.7⁰C. Визначається перкуторна хворобливість кісток. Аналіз крові: еритроцити.-2,5 *10¹²/л, Нb-85 г/л, КП-0,97, Лейкоцити-7.1 *10⁹/л, еозинофіли-2, базофіли-0, п/я-5, с/я-61, лімфоцити-32. Тромбоцити-156 *10⁹/л. ШОЕ-84 мм/год. Загальний білок - 148 г/л. Білок сечі - 3 г/л.

- 1) Ваш попередній діагноз?
- 2) Куди слід госпіталізувати хворого?
- 3) План обстеження?

Еталон відповіді:

- 1) Мієломна хвороба, розгорнута стадія.
- 2) У гематологічне відділення
- 3) Розгорнутий аналіз крові, загальний аналіз сечі, протеїнограма, коагулограма, печінкові проби, креатинін, електроліти, ліпидограма; електрофорез сироваткових білків та білків сечі, визначення М-градієнта; імуоелектрофорез білків крові та сечі, Ро-графія черепа, органів грудної клітки, таза; стерильна пункція.

VIII. Матеріали методичного забезпечення самопідготовки студентів: орієнтовна карта для організації самостійної роботи студентів з навчальною літературою

Завдання	Вказівки
Вивчити етіологію НЗЛ, ЛХ та ММ	Перерахувати основні етіологічні фактори НЗЛ, ЛХ та ММ
Вивчити патогенез НЗЛ, ЛХ та ММ	Виділити ключові ланки патогенезу НЗЛ, ЛХ та ММ
Вивчити клінічні прояви НЗЛ, ЛХ та ММ	Встановити симптоми та згрупувати їх у клінічні синдроми, що дають змогу пропонувати імовірний діагноз НЗЛ, ЛХ та ММ
Вивчити діагностичні критерії НЗЛ, ЛХ та ММ	Скласти структурну схему захворювання
Вивчити додаткові методи дослідження (лабораторні, інструментальні)	Скласти план обстеження хворого на НЗЛ, ЛХ та ММ
Вивчити патогномонічні для гемофілії зміни даних додаткових методів дослідження	Перерахувати основні діагностичні критерії НЗЛ, ЛХ та ММ за даними додаткових методів дослідження
Провести диференційну діагностику, встановити заключний кінцевий діагноз	Обґрунтувати основні компоненти діагнозу відповідно до сучасної класифікації, та провести диференціальний діагноз
Призначити індивідуальне комплексне лікування хворого на НЗЛ, ЛХ та ММ	Скласти лист призначень із зазначенням режиму, дієти, медикаментозного лікування, враховуючи вік, важкість стану хворого, стадію захворювання, наявність ускладнень та супутніх захворювань

ТЕМА 29

ГЕМОФІЛІЇ ТА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ

Кількість навчальних годин: 5 години

Актуальність проблеми:

В групу геморагічних захворювань об'єднані синдроми, основним проявом яких є підвищена кровоточивість внаслідок розладів в системі гемостазу. Враховуючи генез кровоточивості, геморагічні захворювання прийнято ділити на три групи:

- коагулопатії;
- тромбоцитопенії і тромбоцитопатії;
- вазопатії.

В кожній з трьох груп виділяють:

- геморагічні захворювання спадкові.
- геморагічні захворювання набуті.

Коагулопатії, тромбоцитопенії та вазопатії відрізняються клінічною картиною і перебігом процесу. При первинному зверненні хворого, зокрема в ургентних випадках, важлива загальна орієнтаційна диференціальна діагностика геморагічного синдрому. В диференціальній діагностиці тромбоцитопеній та коагулопатій суттєве значення має характер геморагічних проявів. Для патології мегакаріоцитарного апарату характерне виникнення на шкірі хворих дрібноточкових петехій та невеликих синців, спонтанна кровоточивість зі слизових оболонок (носові кровотечі, кровотечі з ясен), у жінок — рясні та тривалі менструації. Це — так званий «тромбоцитопенічний» або «мікроциркуляторний» тип кровоточивості.

Найчастішими проявами коагулопатій є виникнення обширних гематом, крововиливи в суглоби, тривалі кровотечі після порізів, травм, екстракції зуба, оперативного втручання. Такий тип кровоточивості відомий під назвою «гематомний».

Навчальні цілі:

- ознайомити студентів із клінічними проявами геморагічних захворювань - гемофілія (А, В та С) та тромбоцитопенія, диференціальним діагнозом, питаннями лікування і профілактики, реабілітації і експертизи втрати працездатності;
- навчити студентів проводити грамотне розпитування пацієнтів з деталізацією скарг, розпізнавати основні симптоми при геморагічних захворюваннях;
- ознайомити студентів з лабораторними методами дослідження необхідними для встановлення діагнозу гемофілії А, гемофілії В, гемофілії С та ІТП (ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури);
- навчити студентів самостійно трактувати результати коагулограм при гемофілії та тромбоцитопенії;
- навчити студентів правильно вибирати схему основного курсу лікування при гемофілії та тромбоцитопенії.

Студент повинен знати:

- Етіологію і патогенез гемофілії А, В та С.
- Клінічну картину при гемофілії.
- Основні методи діагностики та диференційної діагностики гемофілії.
- Основні принципи та методи лікування різних форм гемофілії.
- Етіологію, клініку, лабораторну діагностику, диференційну діагностику тромбоцитопенії.
- Основні принципи лікування та профілактики тромбоцитопенії.

Студент повинен вміти:

- Обґрунтувати діагноз гемофілії та тромбоцитопенії клінічними, лабораторними і інструментальними методами.
- Вибрати при диференціальній діагностиці характерні відмінні ознаки для кожної нозологічної одиниці (по принципу алгоритму).

- Оформити історію хвороби, листок призначень.
- Розпізнати під мікроскопом особливості мазку периферичної крові та кісткового мозку хворих із тромбоцитопенією.

Перелік основних навичок, які студент повинен засвоїти:

- Проведення обстеження хворого з гемофілією та тромбоцитопенією (анамнез, огляд, перкусія, пальпація, аускультация).
- Трамбування результатів аналізів периферичної крові та коагулограми при різних геморагічних захворюваннях.
- Інтерпретація коагулограми при гемофільї.
- Інтерпретація коагулограми при тромбоцитопенії.
- Вибір діагностичної та лікувальної тактики при різних геморагічних захворюваннях.
- Визначення груп крові.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

- студент повинен навчитись дотримуватися правил поведінки, принципів лікарської етики та деонтології біля ліжка хворого на гемофілію;
- оволодіти вмінням встановлювати психологічний контакт з пацієнтом та його родиною;
- засвоїти почуття професійної відповідальності за своєчасність та адекватність надання кваліфікованої медичної допомоги;

IV. Міждисциплінарна інтеграція

Дисципліна	Знати	Вміти
1	2	3
1. Попередні (забезпечуючі)		
Нормальна анатомія	Будову судинної стінки, її функції.	
Гістологія	Будову судинної стінки, тромбоцитів.	
Нормальна фізіологія	Фізіологію судинної стінки, тромбоцитів, факторів згортання крові і фібринолітичної системи крові. Основні ланки гемостазу. Нормативні показники лабораторних та інструментальних методів дослідження, їхнє значення	Оцінити дані лабораторних та інструментальних методів обстеження пацієнта
Патологічна фізіологія	Ключові ланки патогенезу гемофільї	
Патологічна анатомія	Морфологічні особливості розвитку та перебігу гемофільї	Аналізувати та інтерпретувати дані клінічного обстеження та додаткових методів обстеження хворого
Фармакологія	Фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти медикаментозних препаратів, які застосовуються при лікуванні хворих на гемофілію	Призначити лікування, в залежності від віку, індивідуальних особливостей хворого, періоду захворювання. Означити оптимальний режим прийому та дози препаратів. Виписати рецепти.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Основні етапи та методи клінічного обстеження хворого	Зібрати скарги, анамнез хвороби, анамнез життя, виявити основні фактори ризику гемофільї, провести об'єктивне обстеження хворого по органах і системах, виявити клінічні ознаки гемофільї, інтерпретувати дані додаткових лабораторних та інструментальних досліджень
2. Наступні (забезпечувані)		

Госпітальна хірургія	Фактори ризику та клінічні прояви невідкладних станів у хворих на гемофілію: крововиливи та кровотечі.	Надавати невідкладну допомогу при невідкладних станах у хворих на гемофілію: крововиливи та кровотечі
Госпітальна терапія	Клінічні прояви ускладнень та атипових форм гемофілії, тактика лікування	Визначати клінічні прояви ускладнень та атипових форм гемофілії, вміти призначити лікування
3. Внутрішньопредметна інтеграція		
Хвороба Рандю-Ослера	Клінічні прояви хвороби Рандю-Ослера	Встановлювати характерні клінічні ознаки хвороби Рандю-Ослера та проводити диференційну діагностику з проявами гемофілії
Тромбоцитопенічна пурпура	Клінічні ознаки тромбоцитопенічної пурпури	Виявляти патогномонічні клінічні ознаки тромбоцитопенічної пурпури та проводити диференційну діагностику з симптомами гемофілії
Геморагічний васкуліт Шенлейн-Геноха	Клінічні ознаки геморагічного васкуліту Шенлейн-Геноха	Впізнавати клінічні ознаки геморагічного васкуліту Шенлейн-Геноха та проводити диференційну діагностику з симптомами гемофілії
Хвороба Вілебранда	Клінічні ознаки хвороби Вілебранда	Впізнавати клінічні ознаки хвороби Вілебранда та проводити диференційну діагностику з симптомами гемофілії

V. Зміст теми

Тромбоцитопенія

Тромбоцитопенія характеризується зниженням кількості тромбоцитів (менше $100 \times 10^9 / \text{л}$) в периферичній крові. Тромбоцитопенія може бути самостійним захворюванням — ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) або симптомом ряду патологічних станів — спадкових і набутих.

Спадкові тромбоцитопенії обумовлені як дефектом мембран тромбоцитів, так і порушенням їх функціонального стану.

Спадкові тромбоцитопенії

Анемія Фанконі:	геморагічний синдром маніфестує між 5-8 роком життя, поєднується із панцитопенією, вадами розвитку скелету та нирок.
Аномалія Май-Хегліна:	тріада симптомів: тромбоцитопенія, гігантські форми тромбоцитів, базофільні веретеноподібні включення в лейкоцитах (тільця Деле). Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Характерне виникнення гематом.
Синдром Віскотта-Олдріча:	імунодефіцитне захворювання, успадковується за рецесивним, зчепленим з Х-хромосомою типом, виявляється в перші місяці життя дитини. Тріада симптомів: тромбоцитопенія, екзематозні висипання на шкірі та схильність до інфекцій. Спленомегалія, лімфаденопатія. Прогноз несприятливий. Діти помирають у віці до 5 років. Лікування симптоматичне, пересадка кісткового мозку.

У більшості випадків тромбоцитопенії є набутими, зумовленими:

- зменшенням продукції тромбоцитів,
- підвищенням руйнування тромбоцитів,
- перерозподілом тромбоцитів.

Ліки, що можуть спричиняти тромбоцитопенії

Антибіотики	пеніцилін, стрептоміцин, цефалоспорини, еритроміцин, рифампіцин, сульфаніламід
-------------	--

Нестероїдні протизапальні препарати	аспірин, індометацин, бугадіон
Сечогінні	фуросемід, діакарб, спіронолактон, тіазидні діуретики
Протисудомні препарати	карбамазепін, метуксемід, дифеніл
Психотропні	діазепам, аміназин, барбітурати
Антикоагулянти	гепарин.

Етіологічні фактори набутих тромбоцитопеній

Патогенетичні механізми	Етіологічні фактори
Зменшення продукції тромбоцитів	Ліки
	Хімічні речовини
	Радіаційне опромінення
	Апластична анемія
	Інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами (лейкемії, метастази солідних пухлин)
	Мієлофіброз
	V ₁₂ -дефіцитна анемія
	Туберкульоз
	Вірусна інфекція (цитомегаловірус, віруси гепатитів, вірус імунодефіциту, Ебштейн-Барр)
Імунізація в наслідок щеплення	
Підвищене руйнування тромбоцитів	Спленомегалія (гіперспленізм)
	Ліки та хімічні речовини
	Аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура)
	Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ)
	Сепсис
	Гострий респіраторний дистрес
Порушення розподілу тромбоцитів	Штучні клапани серця
	Масивні трансфузії компонентів крові
	Кардіопульмональні операції
	Тромбози

Патогенез ІТП

Серед відомих механізмів патогенезу ІТП основне місце посідають імунні порушення на Г-клітинному рівні. Порушується продукція цитокінів, які приймають участь в активації та диференціації 5-лімфоцитів в антитілопродукуючі клітини (плазматичні клітини). Плазматичні клітини в свою чергу посилено виробляють антитіла, що утворюють циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Відкладення ЦІК на базальних мембранах тромбоцитів викликає їх пошкодження та руйнування.

Клініка

Клінічна картина тромбоцитопенії як при ІТП, так і при інших набутих формах тромбоцитопеній характеризується спонтанним виникненням петехій, невеликих синців, кровотечами із слизових оболонок (носові кровотечі, кровотечі з ясен), у жінок — рясними та тривалими менструаціями. Під час важкої тромбоцитопенії — крововиливами в склеру або в сітківку, нирковою кровотечею, крововиливами в мозок. Петехії частіше локалізуються на передній поверхні тулуба, верхніх та нижніх кінцівках, в місцях, де можливе тертя та стискання одягом та в місцях ін'єкцій. Великі гематоми, зазвичай, не зустрічаються.

Клінічний перебіг ІТП у дітей та дорослих відрізняється. У дітей, як правило, відзначається гострий перебіг захворювання з тенденцією до спонтанного одужання. У дорослих, майже у 90% випадків, хвороба має хронічний рецидивуючий перебіг.

В аналізі периферичної крові у хворих на ІТП кількість тромбоцитів знижена (менше 100×10^9 /л), рівень еритроцитів, лейкоцитів та їх морфологічні характеристики знаходиться у межах норми. При дослідженні кісткового мозку в мієлограмі кількість мегакаріоцитів знаходиться у межах норми або збільшена, що допомагає диференціювати ІТП з іншими станами, що супроводжуються тромбоцитопенією.

В залежності від рівня тромбоцитів, ознак кровотечі та загального стану планується тактика ведення хворих. Хворі з ІТП, у яких рівень тромбоцитів менше ніж 20×10^9 /л та є ознаки кровотечі, потребують негайної госпіталізації у спеціалізоване відділення та проведення відповідних лікувальних заходів. Якщо рівень тромбоцитів вище 20×10^9 /л і немає кровотечі, хворі знаходяться під наглядом гематолога амбулаторно. Лікування не потрібне хворим, у яких число тромбоцитів утримується на «безпечному рівні» (більш ніж 30×10^9 /л).

Діагностика ІТП

При лабораторному дослідженні у периферичній крові виявляється кількість тромбоцитів нижче ніж 100×10^9 /л. Можливі морфологічні зміни тромбоцитів (пойкілоцитоз, анізоцитоз), поява малозернистих «блакитних» тромбоцитів. Подовження часу кровотечі (за Дуке - до 15 хвилин і більше). Позитивний симптом джгута. Час зсідання крові є нормальним. Протромбіновий час, частковий тромбопластиновий час, тромбін та фібриноген у хворих на тромбоцитопенію залишаються у межах норми. Для диференційного діагнозу різних форм тромбоцитопеній необхідне проведення дослідження кісткового мозку.

На сьогодні тільки у 10% хворих на тромбоцитопенію можливо проведення лабораторного тесту для ідентифікування причини виникнення зниження кількості тромбоцитів тому більшість випадків тромбоцитопеній класифікують як самостійне захворювання — ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.

За даними статистичних досліджень, захворюваність на ІТП коливається від 7 до 13 випадків на 100 тис. населення. Відомо, що серед хворих на ІТП переважають жінки в співвідношенні до чоловіків як 3,9:1. В репродуктивному віці це співвідношення зростає до 8:1.

Лікування ІТП

Препаратами першої лінії під час лікування хворих з хронічними ІТП є кортикостероїди (дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон). У разі неефективності кортикостероїдної терапії необхідно проводити спленектомію.

Спленектомія показана в будь-якому з наступних випадків:

- число тромбоцитів більш ніж 50×10^9 /л після чотири тижневої кортикостероїдної терапії;
- число тромбоцитів не нормалізується після (6 - 8)-тижневого лікування (подальший прийом преднізону не рекомендується через його побічні ефекти);
- число тромбоцитів спочатку нормалізується, але після зниження дози преднізону знову зменшується.

Перед спленектомією хворим потрібно вводити пневмококову і менінгококову вакцинації, вакцинацію *Haemophilus influenza*. При значному зниженні числа тромбоцитів для його збільшення перед операцією слід підвищити дозу кортикостероїдів або вести внутрішньовенний імуноглобулін. Якщо немає важкої кровотечі, тромбоцитарну масу ні з профілактичною метою, ні під час операції переливати не варто. У випадках, коли хірургічне лікування протипоказане через вік або супутні захворювання, слід обговорити можливість опромінювання селезінки або лікування іншими лікарськими засобами.

При неефективності глюкокортикоїдів та спленектомії, або неможливості її проведення, призначають внутрішньовенний імуноглобулін.

Для лікування хворих на ІТП використовуються також і цитостатичні препарати, антирезусний імуноглобулін, анаболічні стероїди.

Основні препарати для лікування ІТП

Препарат	Доза	Механізм дії	Побічні ефекти
1	2	3	4
Кортикостероїди:		Зменшують продукцію аутоантитіл	Підвищення ризику інфекції
- дексаметазон	40 мг/добу, per os (1-4 доби)		
- преднізолон	1-2 мг/кг, per os (1—2 тижня)		Зменшують продукцію аутоантитіл
- метил-преднізолон	1-2 мг/кг, довенно (1-3 доби)	Міопатія	
Внутрішньовенний імуноглобулін	1-2г/кг, довенно, (1-5 днів)	Неспецифічна блокада Fc-рецепторів макрофагів селезінки; нейтралізація антиромбоцитарних антитіл; пригнічення синтезу аутоантитіл	Гостра алергічна реакція; тромбоз; менінгіт; інфекційні ускладнення; гостра ниркова недостатність
Антирезусний імуноглобулін Anti-Rh ₀ (D)	50-75 мг/кг, довенно	Неспецифічна блокада Fc-рецепторів макрофагів селезінки; нейтралізація антиромбоцитарних антитіл; пригнічення синтезу аутоантитіл	Гемоліз; інфекційні ускладнення
Азатиопрін	2мг/кг, per os	Супресія продукції аутоантитіл	Лейкемія; розвиток вторинних пухлин
Цитостатичні препарати:		Супресія продукції аутоантитіл	Лейкемія; розвиток вторинних пухлин; інфекційні ускладнення; нейропатія
— вінкристин	1,4 мг/м ² , довенно один раз на тиждень; (4-6 тижнів)		
- циклофосфамід	1,0-4,0 мг/кг/на добу per os		
Анаболічні стероїди, Даназол	10-15 мг/кг/сут	Супресія продукції аутоантитіл	Збільшення ваги, гіперсустизм, порушення менструального циклу у жінок, токсичні ураження печінки, вугри
Циклоспорин	1,25-2,5 мг/кг два рази на добу	Супресія продукції аутоантитіл	Ниркова недостатність; токсичні ураження печінки, гіпертонія, вторинний рак.

На сьогодні для лікування хворих на ІТП використовується нова група препаратів — тромбостетин (зараз тільки проходить клінічні випробування) та ритуксімаб (Мабтера). Встановлено, що ритуксімаб (Мабтера, моноклональне антитіло до CD20 антигену) викликає тривале виснаження пулу В-лімфоцитів.

Позитивний досвід використання плазмаферезу для корекції різних імунологічних станів створив принципову можливість використання даного методу і для лікування хворих на ІТП. Плазмаферез дозволяє діяти на проміжний ланцюг патологічного імунного процесу шляхом механічного видалення антиромбоцитарних антитіл, компонентів системи комплементу, циркулюючих імунних комплексів. Хворим необхідно проводити від 1 до 6 процедур з інтервалом 5-7 днів протягом 1-1,5

місяців. Рівень тромбоцитів звичайно збільшується у період від одного тижня до трьох місяців після лікування. Така гематологічна ефективність зазвичай частіше досягається хворими, яким у подальшому призначають кортикостероїди, навіть за умов попередньої резистентності до цих препаратів.

Особливу увагу слід звернути на лікуванні ІТП у вагітних. При лікуванні вагітної жінки з ІТП необхідно підтримувати число тромбоцитів на «безпечному рівні» (більше $30 \times 10^9/\text{л}$). Проте, якщо під час пологів планується використання деяких видів анестезії (наприклад, епідуральної), бажано, щоб рівень тромбоцитів був ще вищим (більше $50 \times 10^9/\text{л}$). Для підтримки числа тромбоцитів на необхідному рівні можна призначати або внутрішньовенний імуноглобулін (0,4 г/кг маси тіла), або кортикостероїди (0,5 мг/кг маси тіла). Спленектомія показана тільки в тих випадках, коли порятунок матері важливіше підвищеного ризику смерті плоду. Спленектомію у таких випадках слід проводити в II триместрі вагітності. Застосування імуносупресорів та цитостатичних препаратів протипоказано.

Тромбомаса (тромбоконтрат) призначаються тільки хворим на ІТП з ознаками внутрішньочерепної кровотечі.

Слід зазначити, що при підозрі на внутрішньочерепну кровотечу слід проводити комп'ютерну томографію для визначення її локалізації. У разі підтвердження діагнозу необхідно призначати внутрішньовенний імуноглобулін і тромбоцитарну масу (тромбоконтрат) для підтримки числа тромбоцитів на рівні більше $50 \times 10^9/\text{л}$, навіть якщо для цього буде потрібно проведення декількох інфузій. При крововиливі в мозок необхідність хірургічного втручання диктується неврологічною симптоматикою і її вираженістю, відповіддю на консервативне лікування.

Для зупинки кровотеч при тромбоцитопенії аутоімунного або неімунного генеза застосовують і неспецифічні препарати, такі як - амінокапронова кислота, дицинон.

Коагулопатія

Коагулопатії— геморагічні синдроми, зумовлені порушеннями в системі зсідання крові

Класифікація коагулопатій

I. Спадкові коагулопатії:

1. Коагулопатії, що успадковуються по рецесивному, зчепленому з X-хромосою, типу:
 - a) гемофілія А;
 - b) гемофілія В.
2. Захворювання, що успадковуються по аутосомно-домінантному типу:
 - a) хвороба Віллебранда;
 - b) дисфібриногенемія.
3. Коагулопатії, що успадковуються по аутосомно-рецесивному типу:
 - a) гіпо- і афібриногенемія;
 - b) дефіцит протромбіну;
 - c) дефіцит фактора V (парагемофілія Оврена);
 - d) дефіцит фактора VII (гіпопроконвертинемія);
 - e) дефіцит фактора X (хвороба Стюарт-Прауер);
 - f) дефіцит фактора XI;
 - g) дефіцит фактора XIII;
 - h) дефіцит альфа (α)₁-антитрипсину;
 - i) дефіцит альфа (α)₂-антиплазміну.

II. Дефекти зсідання крові, що протікають без геморагічних проявів:

1. Дефіцит факторів контакту (аутосомно-рецесивний тип успадкування):
 - a) дефект фактора XII (патологія Хагемана);
 - b) дефіцит прекалікреїну;
 - c) дефіцит кініногену;
 - d) дефіцит протеїну С.
2. Дефіцит інгібіторів (аутосомно-домінантний тип успадкування):
 - a) дефіцит антитромбіну III;
 - b) дефіцит С₁-інгібітора.

3. Дефіцит факторів системи фібринолізу (аутосомно-домінантний тип успадкування):

- a) дефіцит плазміногену;
- b) дефіцит інгібітора активатора плазміногену.

III. Набуті коагулопатії:

1. Гіпопротромбінемії:

- a) дефіцит факторів протромбінового комплексу у новонароджених;
- b) дефекти всмоктування і використання вітаміну К у дорослих.

2. Антикоагулянтна терапія препаратами кумаринової групи;

3. Антикоагулянтна терапія гепарином;

4. Імунокоагулопатії.

Гемофілія

Гемофілія є спадковим захворюванням, зумовленим дефіцитом або молекулярними аномаліями одного з прокоагулянтів, які беруть участь в активації зсідання крові «по внутрішньому механізму».

Виділяють:

- гемофілію А (дефіцит фактора VIII);
- гемофілію В (дефіцит фактора IX);
- гемофілію С (до цього варіанту відносять дефіцит фактора XI, виділяючи її як гемофілію С або хворобу Розенталя).

Найчастішою формою є гемофілія А (87 — 94 % хворих з загального числа хворих на гемофілію). Гемофілія В зустрічається значно рідше (6 - 13% випадків), гемофілія С — вкрай рідко (1 - 2 % випадків).

Гемофілія А

Гемофілія А — спадкова коагулопатія, зумовлена дефіцитом або молекулярною аномалією фактора VIII зсідання крові.

Патогенез

Антигемофільний глобулін А (фактор VIII) циркулює в крові у вигляді великого білкового комплексу. У циркулюючій крові таких хворих знаходиться аномальний антигемофільний глобулін, який не може здійснювати свою функцію. Ген, відповідальний за гемофілію А, локалізується в довгому плечі X-хромосоми (Xq2.8).

Гемофілія А успадковується по рецесивному, зчепленому з X-хромосомою типу, у зв'язку з чим хворіють тільки чоловіки. Жінки, успадковуючи X-хромосому від батька-гемофіліка і одну X-хромосому від здорової матері, є кондукторами гемофілії.

Клініка

В залежності від рівня фактора VIII (С) виділяють:

1. Важку форму захворювання — С < 1%.
2. Форму середньої важкості — С в межах 1-5 %.
3. Легку форму захворювання — С в межах 5-15 %.

Деякі автори додатково виділяють ще «приховану» форму або субгемофілію з рівнем фактору VIII (С), що становить 15-50 %.

Гемофілія виявляється, як правило, в дитячому віці. Зазвичай перші симптоми захворювання проявляються підвищеною кровоточивістю при дрібних травмах слизових (надрид вужечки язика, травматизація слизових оболонок гострими предметами), виникненням великих гематом при падінні дитини, а пізніше — гемартрозів.

Інколи (головним чином, при легких формах гемофілії) захворювання виявляється в юнацькому або в дозрілому віці. Одним з характерних проявів гемофілії є крововиливи у великі суглоби кінцівок. Звичайно виникнення гемартрозу пов'язане з травмою.

Виникнення гострого гемартрозу характеризується різкою артралгією, суглоб збільшується в об'ємі, контури його згладжуються. Шкіра над суглобом гіперемована, напружена, гаряча.

В результаті рецидивуючого гострого гемартрозу розвивається хронічний геморагічно-деструктивний остеоартроз: суглоб збільшується в об'ємі, деформується, рухомість його обмежена, настає атрофія та слабкість м'язів кінцівки.

Для гемофілії характерним є також утворення великих підшкірних, внутрішньом'язевих гематом — гематомний тип кровоточивості.

Великі гематоми супроводжуються загальною реакцією організму: підвищується температура тіла, розвивається анемія, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищується ППОЕ. У деяких випадках вказані симптоми помилково розглядаються як симптоми флегмони. Слід пам'ятати, що інфікування гематоми може зумовити нагноєння і сепсис.

Діагностика

Основними лабораторними показниками, характерними для важких форм гемофілії та форм середньої важкості є:

- подовжений час зсідання крові,
- подовжений час рекальцифікації плазми,
- подовжений гепариновий час.

Протромбіновий час плазми та тромбіновий час у хворих на гемофілію нормальні.

Найбільш чутливими тестами, які дозволяють виявити порушення зсідання крові при легких формах гемофілії, є:

- визначення активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ),
- аутокоагуляційний тест (АКТ),
- тест генерації тромбoplastину.

Диференціація різних форм гемофілії здійснюється за допомогою корекційних проб, які базуються на аутокоагуляційному тесті четвертої хвилини інкубації (за Баркаганом) або тесті генерації тромбoplastину за Біггс-Дугласом.

Диференціальна діагностика окремих форм гемофілії за допомогою тесту генерації тромбoplastину або АКТ

Компонент здорової людини, яким проводиться корекція	Діагноз			
	Гемофілія А	Гемофілія В	Гемофілія С	Дефект Хагемана
Свіжа плазма	+	+	+	+
BaSO ₄ -плазма	+	—	+	+
Сироватка	—	+	+	+

Примітки: «+» - нормалізація генерації тромбoplastину;

«—» - відсутність нормалізації генерації тромбoplastину.

Дефект зсідання при гемофілії А коригується заміною плазми хворого у вказаних вище тестах депротромбінізованою плазмою здорової людини (вміст фактора VIII). Диференціацію форм гемофілії можна провести також за допомогою заміни плазми хворого у вказаних пробах тест-плазмою хворого з важкою формою гемофілії А і В. Форма гемофілії визначається по тій плазмі, яка не коригує порушення зсідання крові хворого. Після встановлення форми гемофілії необхідно провести кількісне визначення фактора VIII, що не тільки підтверджує форму гемофілії, але і визначає ступінь її важкості. У хворих з важкою формою гемофілії досліджують наявність імунного інгібітору фактора VIII.

Останнім часом впроваджуються нові методи молекулярної діагностики гемофілії. Використовуються два підтипи:

- аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів ДНК (ПДРФ-аналіз);
- пряма ідентифікація мутацій [В.С. Баранов, М.В. Асеев, 1996].

З генетичної точки зору важливе значення має виявлення кондукторів гемофілії та пренатальна діагностика гемофілії.

Лікування

Основним принципом патогенетичного лікування кровоточивості при гемофілії є введення в організм хворого достатньої кількості дефіцитного фактора. Доза препарату залежить від ступеня дефіциту фактора, важкості травми. Гемостатичний ефект може відзначатися лише після введення препаратів крові, які містять достатню кількість фактору VIII. При кровотечах у хворих на гемофілію в Україні застосовують кріопреципітат— білковий препарат плазми крові людини, що містить у високій кількості фактор VIII, а також фактор Віллебранда, фактор XIII, фібриноген, інші прокоагулянти. У кріо-преципітаті мало альбуміну, у зв'язку з чим його можна вводити у великих кількостях, не боячись перевантаження кровообігу та набряку легенів. Кріопреципітат застосовують з урахуванням сумісності за системою ABO. Існують сучасні високоочищені концентрати факторів VI, VII, VIII, IX. Хворим на гемофілію не показане введення кровозамінників, оскільки з розведенням крові знижується концентрація фактора VIII, розвивається перевантаження кровообігу. У зв'язку зі зниженням агрегаційної функції тромбоцитів введення реополіглюкіну протипоказане. Важливе значення має лікувальна тактика при виникненні гемартрозу. У випадку масивного крововиливу в суглоб проводять аспірацію крові з нього з наступним введенням 40 - 60 мг гідрокортизону. Суглоб іммобілізують. Вводять антигемофільні препарати. Через 5 діб лонгету знімають та починають легкий масаж, комплекс лікувальних вправ, поступово збільшуючи обсяг рухів у суглобі. Через 2 тижня призначають іонофорез трипсину.

При великих внутрим'язових та міжм'язових гематомах необхідно проводити корекційну терапію. Кріопреципітат вводять з розрахунку 35-40 ОД/кг на добу протягом 7-10 діб.

Внутрішньом'язове введення препаратів хворим на гемофілію протипоказане. При незначних кровотечах з рани місцево застосовують гемостатичну губку з тромбіном. Екстракцію зубів проводять в умовах гематологічного стаціонару під прикриттям антигемофільними препаратами. Оперативні втручання у хворих на гемофілію слід проводити виключно за суворими показаннями.

Протипоказане приймання ацетилсаліцилової кислоти, індометацину та всіх препаратів, які гальмують агрегацію тромбоцитів.

Гемофілія А, ускладнена наявністю інгібітору фактора VIII

У зв'язку з множинними інфузіями антигемофільних препаратів в крові у хворих на гемофілію може з'являтися антикоагулянт — інгібітор фактора VIII (у 15-30 % хворих на гемофілію А і у 3-16 % хворих на гемофілію В). Інгібіторна форма гемофілії виникає зазвичай при важких формах гемофілії. Антитіла до фактора VIII відносять до IґО. Клінічно такі форми гемофілії А не відрізняються від гемофілії А без інгібітору. Лікування інгібіторних форм гемофілії складне: необхідно вводити дуже великі дози препаратів фактора VIII, оскільки частина введеного фактора зв'язується інгібітором. Перспективним виявилось застосування плазмаферезу. За одну процедуру виділяють від 20 до 40 мл плазми крові на 1 кг маси тіла хворого, процедуру повторюють через 6 год, потім — щодоби. Зазвичай 4 — 5 процедур плазмаферезу забезпечують зниження титру інгібітора.

Гемофілія В

Гемофілія В — спадкова коагулопатія, зумовлена дефіцитом або молекулярними аномаліями фактора IX зсідання крові (антигемофільного глобуліну В, фактора Крістмаса). Описано декілька генетично-молекулярних варіантів гемофілії В.

Патогенез

Зниження активності фактора IX зсідання крові може бути зумовлене порушеннями його синтезу або молекулярними аномаліями.

Виділено форми захворювання СКМ і СКАГ. Описані також форми, за яких спостерігається низька коагуляційна активність фактора IX з помірним (до 50%) зниженням вмісту його антигену — це гемофілія В_{RA} (CRM^R) та ряд інших аномалій.

Гемофілія В успадковується за рецесивним, зчепленим з X-хромосомою типом. Ген, відповідальний за гемофілію В, локалізується в довгому плечі X-хромосоми (Xq26-27).

Клініка

Клінічні симптоми захворювання, перебіг, ускладнення у хворих на гемофілію В є такими, як і за гемофілії А.

Діагностика

Форма гемофілії може бути встановлена тільки на основі лабораторних досліджень. У хворих на гемофілію В показники коагулограми подібні до таких за гемофілії А, за виключенням процедури корекції в тесті генерації тромбoplastину або АКТ. У хворих на гемофілію В дефект зсідання коригується додаванням сироватки здорової людини, а не депротромбінізованої плазми. Завершується діагностика кількісним визначенням фактора ІХ.

Лікування

Основні принципи лікування гемофілії В ідентичні до таких у разі гемофілії А. Відрізняється методика трансфузійної терапії і препарати, що використовуються.

Фактор ІХ є стабільнішим, ніж фактор VIII, активність його не зменшується протягом перших 5-7 днів консервації крові, він добре зберігається в замороженій і сухій плазмі.

Оптимальним препаратом для лікування кровотеч у хворих на гемофілію В є очищені концентрати фактора ІХ. Препарат розчиняється безпосередньо перед введенням і вводиться зі швидкістю 2 мл/хв. Останнім часом застосовують препарати рекомбінантного фактора ІХ. При відсутності очищених концентратів фактора ІХ можна застосовувати концентрати факторів протромбінового комплексу — PPSB. Цей препарат вміщує фактори II, VII, IX, X, а також стандартні кількості протейну С і S. При відсутності специфічних препаратів корекційну терапію при гемофілії В можна проводити замороженою плазмою. Після введення 1 од фактора ІХ/кг маси активність його в плазмі реципієнта збільшується на 1 од/декалітр. З цього розрахунку визначається необхідна доза препарату. Для розрахунку необхідної дози препарату в одиницях активності використовують таку формулу:

Період піврозпаду фактора ІХ в кров'яному руслі реципієнта дорівнює 20 - 24 год, в зв'язку з чим підтримуючі дози препарату вводять що 12-24 год.

Необхідно пам'ятати, що в деяких препаратах протромбінового комплексу є активовані фактори зсідання крові, у зв'язку з чим при масивному їх введенні може активуватись внутрішньосудинне зсідання крові та виникнути тромбоемболічне ускладнення. При легких формах гемофілії В ефективно застосування DDAVP.

Інгібіторні форми гемофілії В зустрічаються значно рідше, ніж гемофілії А (2,5 - 16% хворих). У випадку кровотечі або гематоми у таких хворих застосовують плазмаферез з наступним введенням PPSB, Feiba або рекомбінантного активованого фактора VII (VIIa).

Гемофілія С

Геморагічний діатез, зумовлений дефіцитом фактора XI зсідання крові, в літературі відомий під назвами гемофілія С, або хвороба Розенталя.

Патогенез

Фактор XI — попередник плазмового тромбoplastину (РТА, Plasma Thromboplastin Ancedent), бере участь в активації внутрішнього шляху зсідання крові.

Вважають, що дефіцит РТА успадковується по аутосомно-домінантному типу з неповною експресією патологічного гену. Хворіють чоловіки та жінки.

Клініка

У більшості хворих захворювання протікає латентно або в легкій формі без спонтанних кровотеч. Кровотечі спостерігаються лише при травмах та оперативних втручаннях.

При важкій формі захворювання спостерігаються носові кровотечі, гематоми, синці, в рідких випадках — гемартрози.

Діагностика

Розлади в системі зсідання крові цих хворих виявляються при проведенні стандартизованого парціального тромбoplastинового тесту, АКТ, та тесту генерації тромбoplastину. Нормалізація показників АКТ та тесту генерації тромбoplastину настає при заміні плазми хворого як BaSO₄-плазмою, так і сироваткою здорової людини.

Лікування

Необхідність трансфузійної терапії виникає головним чином при травмах та оперативних втручаннях. В цих випадках вводять концентрований препарат фактора XI, або свіжозаморожену плазму в дозі 10-15 мл/кг маси. Період піврозпаду XI фактора в циркуляції реципієнта 60 - 80 годин, в зв'язку з чим «підтримуючі» трансфузії можна проводити через 48-72 години.

VI. План та організаційна структура заняття – див. додаток 1

VII. Матеріали контролю та методичного забезпечення заняття

A. Матеріали контролю для підготовчого етапу заняття

Питання для контролю вихідного рівня знань навичок та вмінь:

- Сформулюйте визначення поняття гемофілії.
- Визначте етіологію гемофілії.
- Вкажіть ключові ланки патогенезу гемофілії.
- Наведіть основні положення сучасної клінічної класифікації гемофілії.
- Назвіть типові клінічні прояви гемофілії.
- Складіть план лабораторного та інструментального обстеження хворого на гемофілію.
- Вкажіть ускладнення гемофілії.
- Назвіть принципи лікування гемофілії.
- Вкажіть основні групи препаратів, які використовуються при лікуванні хворих на гемофілію.

Тести початкового рівня знань

1. Генетичний дефект при гемофілії А передається по типу:

- A. Домінантно-аутосомному.
- B. Рецесивно-аутосомному.
- C. Рецесивному, зчепленому з X-хромосою.
- D. Рецесивному, зчепленому з Y-хромосою.

2. Спадковий дефект при гемофілії А передається:

- A. Всім дітям.
- B. Тільки дівчаткам.
- C. Тільки хлопчикам.
- D. І хлопчикам і дівчаткам.

3. Гострі гемартрози при гемофілії А найчастіше вражають суглоби:

- A. Плечові.
- B. Ліктьові.
- C. Колінні.
- D. Гомілковостопні.

4. Генетичний дефект при гемофілії В передається по типу:

- A. Домінантно-аутосомному.
- B. Рецесивно-аутосомному.
- C. Рецесивному, зчепленому з X-хромосою.
- D. Рецесивному, зчепленому з Y-хромосою.

5. Які показники уніфікованої коагулограми можуть бути використані для діагностики гемофілії:

- A. Визначення факторів згортання крові.
- B. Протромбіновий час.
- C. Час згортання.
- D. Тромбіновий час.

6. Основні методи трансфузійної терапії гемофілії В:

- A. Пряме переливання крові.
- B. Застосування замороженої донорської плазми.
- C. Опосередковане переливання крові.

D. Переливання дефіцитного фактору згортання крові.

7. Основний діагностичний принцип ідіопатичної (аутоімунної) тромбоцитопенічної пурпури:

A. Виявлення аутоантитіл в сироватці крові.

B. Ідентифікація аутоантитіл на поверхні тромбоцитів крові.

C. Ідентифікація антигенів на поверхні тромбоцитів крові.

D. Виявлення антигенів в сироватці крові.

8. Клінічні форми прояву геморагічного синдрому ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури:

A. Крововиливи в колінні суглоби.

B. Шкіряні крововиливи.

C. Крововиливи в ліктьові суглоби.

D. Тривалі кровотечі після порізів, травм.

9. Кількість мегакаріоцитів кісткового мозку при імунній формі ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури:

A. Зменшена.

B. Не змінена.

C. Збільшена.

D. Зменшена або не змінена.

10. Гемофілія А — спадкова коагулопатія, зумовлена дефіцитом або молекулярною аномалією фактора:

A. VIII зсідання крові.

B. IX зсідання крові.

C. XI зсідання крові.

D. X зсідання крові.

Еталон відповідей на тестові запитання:

1-С 2-В

3-С 4-С

5-А 6-В

7-В 8-В

9-С 10-А

Тести II рівня:

1. (На підстановку. У хворого, з рани, яка утворилася після екстракції зуба, почалася сильна кровотеча. При додатковому збиранні анамнезу, виявлено, що пацієнт хворіє на гемофілію А. Терміново госпіталізований. Який препарат найбільш ефективний для лікування такої кровотечі:

1) Кріопреципітат

2) Амінокапронова кислота

3) Хлорид кальцію

4) Вікасол

5) Аскорутин

Еталон відповіді: Кріопреципітат.

2. (На підстановку та послідовність). У юнака після проведення щеплення спостерігалася тривала кровотеча з місця ін'єкції, після чого утворилася внутрішньом'язова гематома. При обстеженні виявлене значно підвищене споживання протромбіну та виражене подовження активованого часткового тромбопластинового часу. Про яке захворювання слід думати?

1) Гемофілія

2) Хвороба Верльгофа.

3) Хвороба Шенлейн-Геноха

4) Геморагічна хвороба новонароджених.

5) Вроджена афібриногенемія.

Еталон відповіді: Гемофілія

3. (На послідовність). Хворий страждає від сильного болю в правому коліні, припухлість його, обмеженість руху, біль виник раптово після невеликого стрибка. Із анамнезу відомо, що в дитинстві у хворого бували синці на тілі, кровотеча із лунок зубів при зміні молочних зубів. При огляді шкіри, виявлені синці на сідницях, шкірі животу. Аналіз крові Нв 108 г/л, Ер $3.6 \cdot 10^{12}$ /л, Л $9,8 \cdot 10^9$ /л, е-2%, б-1%, п-11%, с-52%, л- 28%, м- 6%, ШОЕ -15 мм/год. Ваш діагноз? .

- 1) Гемофілія
- 2) Гемолітична анемія
- 3) Тромбоцитопенічна пурпура
- 4) Геморагічний васкуліт
- 5) Гемоглобінопатія

Еталон відповіді: Гемофілія.

4. (З множинним вибором) У жінки 56 років з труднощами зупинено носову кровотечу під час гіпертонічного кризи. Через 6 годин вона знову відкрилася, з'явилась кровотеча з вух, кроваве блювання, екхімози в зонах ін'єкцій, олігурія із сечею "м'ясних помиїв". Вкажіть діагноз?

- 1) ДВЗ-синдром
- 2) Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- 4) Хвороба Рандю-Ослера
- 5) Геморагічний васкуліт

Еталон відповіді: ДВЗ-синдром

5. (На відповідність) Хворий, що страждає на гемофілію, доставлений до лікарні зі скаргами на набряк правого колінного суглоба, який виник 2 години тому після невеликої травми. Який об'єм медичної допомоги слід призначити хворому?

- 1) Повторні трансфузії антигемофільного фактору VIII 10 ОД/кг 1 раз/12 годин, ліжковий режим, при різкому больовому синдромі – пункція суглоба.
- 2) Введення амінокапронової кислоти
- 3) Переливання нативної плазми
- 4) Холод на уражений суглоб, його іммобілізація
- 5) Пряме переливання крові від донора

Еталон відповіді: Повторні трансфузії антигемофільного фактору VIII 10 ОД/кг 1 раз/12 годин, ліжковий режим, при різкому больовому синдромі – пункція суглоба

Завдання II рівня:

Завдання №1 ($\alpha=2$)

Пацієнт поступив у лікарню. У 5 місячному віці стали з'являтися синці на шкірі різних частин тіла, у віці 7 місяців, була кровотеча з ясен при прорізуванні зубів, на яснах з'явилися синьо-чорні мішечки. Після незначної травматизації з'явився набряк та болісність під час рухів у правому колінному суглобі, з приводу чого пацієнт був госпіталізований у стаціонар. Дідусь дитини страждав на тривалу кровотечу.

- 1) Ваш діагноз?
- 2) Які методи потрібні для верифікації діагнозу?

Еталон відповіді:

- 1) Гемофілія. Гемартроз правого колінного суглобу.
- 2) Аналіз крові, визначення часу зсідання. Автокоагуляційний тест, типування виду коагулопатії та визначення рівню дефіциту фактора зсідання.

Завдання №2 ($\alpha=2$)

Хворий надійшов у стаціонар зі скаргами на болі в лівому колінному суглобі, підвищення температури, під час рухів запнувся, вдарився ногою. Страждає на гемофілію А. Під час огляду лівий колінний суглоб набряклий, шкіра над ним гаряча на дотик, гіперемована, рухи в ньому різко обмежені та болісні. Аналіз крові: ер.- $3,43 \cdot 10^{12}$ /л, Нв.-107 г/л, К.п.-0,94, Л- $5,6 \cdot 10^9$ /л, Е.-1%, П.-1%, С.-65%, Л.-42%, М.-1%, ШОЕ - 10 мм/г. Час зсідання за Лі-Уайтом - 30 хвилин.

- 1) Ваш попередній діагноз?

3) План лікування?

Еталон відповіді:

1) Гемофілія А. Гемартроз лівого колінного суглоба.

2) Внутрішньовенне Введення концентрованого фактора VIII в дозі 20 од/кг. В періоді реабілітації на ділянку суглобу 10 сеансів фонофарезу з кортизоном, масаж, ЛФК.

Б. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття

Професійний алгоритм виконання курації хворого (орієнтовна карта) для формування практичних навичок та вмінь

№	Завдання	Послідовність виконання	Зауваження, попередження щодо самоконтролю
1	2	3	4
1	Провести об'єктивне обстеження хворого на гемофілію	<ol style="list-style-type: none">1. Провести збір скарг, анамнезу захворювання.2. Ретельно зібрати анамнез життя пацієнта.3. Провести огляд хворого.4. Дослідити суглоби пацієнта. 5. Дослідити шкіру хворого.	<p>Звернути увагу на особливості, характеристики та умови виникнення геморагічного синдрому, вивчити сімейний анамнез хворого.</p> <p>Встановити наявність факторів ризику, які сприятимуть ускладненню перебігу гемофілії.</p> <p>Оцінити загальний стан хворого, положення у ліжку, колір та вологість шкіри та слизових оболонок, наявність гематом та геморагічної висипки, набряклість суглобів.</p> <p>Звернути увагу на суглоби пацієнта. Гемофілічні артропатії: поєднання гострих гемартрозів (первинних та рецидивуючих) з хронічними деструктивними остеоартрозами. Визначити м'якотканинні зміни (гіперплазії і потовщення), зміни периаартикулярних тканин, накопичення крові в суглобовій сумці і її кишнях, гемосидероз синовіальної оболонки, тощо методами променевої діагностики.</p> <p>Встановити можливий вторинний ревматоїдний синдром – симетричне ураження як крупних, так і дрібних суглобів.</p> <p>Наявність підшкірних крововиливів. Випадкові порізи, травми, прикуси язика супроводжуються рясними кровотечами.</p>
2	Сформулювати попередній діагноз.	<ol style="list-style-type: none">1. Сформулювати та попередній діагноз.2. Обґрунтувати всі складові попереднього діагнозу на підставі даних скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивного обстеження	<p>Базуючись на сучасній класифікації гемофілії сформулювати попередній діагноз та обґрунтувати кожну його складову.</p>
3	Оцінити показники додаткових лабораторних та інструментальних досліджень.	<ol style="list-style-type: none">1. Оцінити дані загального аналізу сечі.2. Інтерпретувати дані досліджень часу згортання крові, часу кровотечі, протромбінового часу, кількості тромбоцитів..	<p>Звернути увагу на наявність гематурії в поєднанні з приступами ниркової кольки (утворення згустків в сечових шляхах - у 15 – 30% хворих).</p> <p>Звернути увагу на продовження часу зсідання крові за Лі – Уайтом при нормальних показниках часу кровотечі за Д'юком, кількості тромбоцитів, протромбінового часу (гемофілії А і В).</p>

1	2	3	4
		<p>3. Оцінити дані загального аналізу крові.</p> <p>4. Оцінити плазмові показники факторів згортання крові (корекційні проби)</p>	<p>Виявити можливі ознаки залізодефіцитної постгеморагічної анемії.</p> <p>Встановити дефіцит фактора згортання крові і його кількісне визначення по нормалізації часу згортання після змішування плазми хворого з однократною плазмою здорової людини в корекційних пробах.</p>
4	Інтерпретувати дані додаткових інструментальних досліджень.	<p>1. Інтерпретувати дані рентгенографії</p> <p>2. Аналізувати дані МР-томографії.</p>	<p>Звернути увагу на наявність ознак гемартрозу, м'якотканинні зміни периартикулярних тканин.</p> <p>Звернути увагу на наявність накопичення крові в суглобовій сумці і її кишнях, гемосидероз синовіальної оболонки, тощо методами променевої діагностики</p>
5.	Провести диференційну діагностику.	<p>1. Послідовно знайти спільні риси у скаргах, даних анамнезу хвороби та життя, об'єктивному статусі, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження хворого та при схожій нозології.</p> <p>2. Знайти відмінності між скаргами, даними анамнезу хвороби та життя, об'єктивними симптомами, даними лабораторних та інструментальних методів дослідження хворого та при схожій нозології.</p> <p>3. На підставі виявлених відмінностей виключити схожу хворобу зі списку ймовірних діагнозів.</p> <p>4. Провести диференційну діагностику за вище означеним алгоритмом з усіма нозологіями, які мають схожу клінічну картину з пацієнтом.</p> <p>5. Враховуючи неможливість виключити гемофілію зі списку ймовірних діагнозів зробити висновок про найбільшу ймовірність такого діагнозу.</p>	<p>Особливу увагу треба приділити проведенню диференційної діагностики з клінічними проявами хвороби Вілебранда, Рандю-Ослера, тромбоцитопенічної пурпури, геморагічного васкуліту Шенлейн-Геноха та ін.</p>
6.	Сформулювати остаточний клінічний діагноз.	<p>1. Сформулювати остаточний клінічний діагноз.</p> <p>2. На підставі попереднього діагнозу, аналізу даних додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження, проведеного диференційного діагнозу обґрунтувати всі елементи остаточного клінічного</p>	<p>Базуючись на сучасній класифікації гемофілії сформулювати попередній діагноз із зазначенням стадії та важкості загострення, ускладнень основного захворювання та наявності супутніх захворювань.</p>

		діагнозу.	
7.	Призначити лікування пацієнту.	1. Призначити не медикаментозне лікування. 2. Призначити медикаментозне лікування.	Чітко вказати режим та деталізувати дієту відповідно захворюванню. Враховуючи вік, важкість стану пацієнта, стадію захворювання, наявність ускладнень та супутньої патології призначити сучасне медикаментозне лікування відповідно до протоколів терапії гемофілії.

В. Матеріали контролю для заключного етапу заняття

Тест III рівня. Провести диференційну діагностику з захворюваннями, які супроводжуються геморагічним синдромом

Симптоми	Гемофілія А	Тромбоцитопенічна пурпура	Хвороба Рандю-Ослера	Хвороба Вілебранда	Геморагічний васкуліт Шенлейн-Геноха
1. Носові кровотечі	+	+	+	+	-
2. Тип кровоточивості					
• капілярний (петехіально-синячковий)	-	+	-	+	-
• гематомний	+	-	-	-	-
• змішаний (капілярно-гематомний)	-	-	-	+	-
• васкулітно-пурпурний	-	-	-	-	+
• ангиоматозний	-	-	+	-	-
3. Тривалі кровотечі при травмах та медичних маніпуляціях	+	++	++	+	-
4. Крововиливи у суглоби	+	-	-	+	-
5. Вторинний ревматоїдний артрит	+	-	-	-	-
6. Крововиливи у м'які тканини	+	-	-	+	-
7. Профузні кровотечі з внутрішніх органів	+	+	+-	+-	+-
8. Крововиливу у субарахноїдальний простір, спинний мозок.	+	+	+-	+-	+-
9. Еритроцити, гемоглобін	↓ N	↓	↓	↓ N	↓
10. Тромбоцити крові	↓ N	↓	N	N ↓	N ↑
11. Гематурія	+	-	+	+-	+
12. АЧТВ	↑		N	N ↑	N
13. Час кровотечі	N	↑	N	↑	N
14. Час згортання крові	↑	N	N	N	N
15. Протромбіновий час	N	N	N	N	N
16. Рістоміцин-індукована агрегація тромбоцитів	N	N	N	↓	N

Завдання 1. До гематологічного відділення було доставлено хворого 18 років, зі скаргами на тривалу, значну кровотечу, що виникла через 2 години після екстракції зубу в поліклініці (хворого направила до стоматолога дільничний терапевт). З анамнезу відомо, що неодноразово відмічались болючі гематоми після незначних травм, в 14 років спостерігався гемартроз правого колінного суглобу (після отримання травми). Дідусь хворого, що за національністю єврей-ашкеназі, зі слів родичів «мав подібну симптоматику».

- 1) Який імовірний діагноз?
- 2) На чому ґрунтується клінічна діагностика захворювання у даного хворого?
- 3) В чому полягає лікарська помилка?
- 4) Яке обстеження необхідно призначити хворому?
- 5) Яка тактика лікування?

Еталон відповіді

- 1) Гемофілія С.
- 2) Маніфестація клінічної картини лише після травм і оперативних втручань, наявність подібної клініки і національність дідуса (біля 0,3% євреїв-ашкеназі є гомозиготами по дефіциту фактора XI) .
- 3) Дільничним терапевтом не враховано дані анамнезу хвороби та сімейного анамнезу пацієнта. Не проведена специфічна підготовка хворого для проведення інвазивних втручань.
- 4) Виявлення подовження активованого часткового тромбoplastинового часу та виражених порушень антикоагуляційного тесту (оптимальний спосіб дослідження дефіциту фактору XI). Визначення різкого зниження в крові фактору XI та антигену фактору XI.
- 5) Інфузія кріопреципітату.

VIII. Матеріали методичного забезпечення самопідготовки студентів: орієнтовна карта для організації самостійної роботи студентів з навчальною літературою

Завдання	Вказівки
Вивчити етіологію гемофілії	Перерахувати основні етіологічні фактори гемофілії
Вивчити патогенез гемофілії	Виділити ключові ланки патогенезу гемофілії
Вивчити клінічні прояви гемофілії	Встановити симптоми та згрупувати їх у клінічні синдроми, що дають змогу пропонувати імовірний діагноз гемофілії
Вивчити діагностичні критерії гемофілії	Скласти структурну схему захворювання
Вивчити додаткові методи дослідження (лабораторні, інструментальні)	Скласти план обстеження хворого на гемофілію
Вивчити патогномонічні для гемофілії зміни даних додаткових методів дослідження	Перерахувати основні діагностичні критерії гемофілії за даними додаткових методів дослідження
Провести диференційну діагностику, встановити заключний кінцевий діагноз	Обґрунтувати основні компоненти діагнозу відповідно до сучасної класифікації, та провести диференціальний діагноз
Призначити індивідуальне комплексне лікування хворого на гемофілію	Скласти лист призначень із зазначенням режиму, дієти, медикаментозного лікування, враховуючи вік, важкість стану хворого, стадію захворювання, наявність ускладнень та супутніх захворювань

ПЛАН ТА ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ЗАНЯТТЯ

Основні етапи заняття, їх функції та зміст	Навч. цілі	Методи контролю і навчання	Матеріали методичного забезпечення: контролю, наочності, інструктивні
1	2	3	4
Підготовчий етап – 50 хвилин			
1. Організаційні заходи (3 хв.)			
2. Постановка навчальних цілей та мотивація (12 хв.)			Методичні розробки за темою заняття: актуальність, навчальні цілі
3. Контроль вихідного рівня знань та навичок: (35 хв.)			
Етіологія захворювання	$\alpha=2$	Індивідуальне усне опитування Тестовий контроль II рівня	Методичні розробки за темою заняття. Демонстраційні матеріали: слайди, схеми, алгоритми, таблиці, навчальні фільми тощо. Тестові завдання II рівня
Ключові ланки патогенезу захворювання	$\alpha=2$	Індивідуальне усне опитування Тестовий контроль II рівня	Методичні розробки за темою заняття. Демонстраційні матеріали: слайди, схеми, алгоритми, таблиці, навчальні фільми тощо. Тестові завдання II рівня
Клінічна класифікація захворювання	$\alpha=2$	Індивідуальне усне опитування Типова ситуаційна задача II рівня	Методичні розробки за темою заняття. Демонстраційні матеріали: слайди, схеми, алгоритми, таблиці, навчальні фільми тощо. Посібник «Класифікація терапевтичних захворювань» Ситуаційні типові задачі II рівня
Клінічні прояви захворювання	$\alpha=2$	Типова ситуаційна задача II рівня	Методичні розробки за темою заняття. Демонстраційні матеріали: слайди, схеми, алгоритми, таблиці, навчальні фільми тощо. Навчальні посібники. Ситуаційні тести II рівня
Лабораторна та інструментальна діагностика захворювання	$\alpha=2$	Тестовий контроль II рівня	Підбірки матеріалів по клінічному обстеженню хворого. «Протоколи діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань» МОЗ України. Тестові завдання II рівня
Ранні та пізні ускладнення захворювання	$\alpha=2$	Тестовий контроль II рівня	Методичні розробки за темою заняття. Навчальні посібники. Тестові завдання II рівня
Принципи лікування захворювання	$\alpha=2$	Типова ситуаційна задача II рівня	«Протоколи діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань» МОЗ України. Ситуаційні задачі II р.
Основний етап (140 хвилин)			
4. Формування професійних навичок та вмінь:			
Провести курацію хворого: зібрати скарги, анамнез захворювання	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг	Хворий
Провести об'єктивне обстеження хворого, виявити основні симптоми і синдроми захворювання	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг	Хворий

Сформулювати та обґрунтувати попередній діагноз	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг	Історія хвороби Тестові завдання III рівня
Скласти план лабораторного та інструментального обстеження хворого	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг. Тестовий контроль III рівня	Історія хвороби. «Протоколи діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань» МОЗ України.
Інтерпретувати результати лабораторних та інструментальних досліджень	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг	Історія хвороби
Провести диференційну діагностику з захворюваннями, що мають подібну клінічну картину	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг Тестовий контроль III рівня	Історія хвороби
Надати рекомендації стосовно режиму та дієти хворого	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг	Лист призначень
Скласти план лікування враховуючи стадії захворювання та наявність ускладнень	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг Тестовий контроль III рівня	«Протоколи діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань» МОЗ України. Ситуаційні задачі та тести III рівня
Вміти надавати невідкладну допомогу у екстремальних ситуаціях	$\alpha=3$	Практичний професійний тренінг	«Протоколи діагностики та лікування невідкладних станів» МОЗ України. Ситуаційні задачі III рівня
Заключний етап (25 хвилин)			
5. Контроль та корекція рівня професійних вмінь та навичок	$\alpha=3$	Аналіз результатів клінічної роботи	Результати клінічної роботи
6. Підведення підсумків заняття		Вирішення нетипових задач та тестів III рівня	Ситуаційні задачі та тести III рівня
7. Домашнє завдання (основна і додаткова література за темою)		Оцінка результатів клінічної роботи	Орієнтовна карта для самостійної роботи з літературою

ТЕСТИ ДЛЯ ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Хвора 60 років скаржиться на слабкість, запаморочення, тяжкість у верхній половині живота, парестезії кінцівок пальців рук та ніг. Об'єктивно: жовтизна шкіри, язик малинового кольору, гладкий. Гепатомегалія. В крові: Нв — 90 г/л; Ер. — $2,3 \times 10^{12}$ /л; рет. — 0,2%; КП — 1,2; макроцитоз; тільця Жоллі; кільця Кебота. Який препарат для лікування найбільш доцільний?

1. Вітамін В₁₂ *
2. Фероплекс.
3. Еритроцитарна маса.
4. Преднізолон.
5. Дисферал.

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

1. Залізодефіцитна анемія.*
2. Гемолітична анемія.
3. Еритремія.
4. Ашіастична анемія.
5. В₁₂- фолієводефіцитна анемія.

3. У хворої 28 років після самолікування грипу саліцилатами, сульфаніламідними препаратами та антибіотиками з'явилась жовтяниця з вираженою блідістю шкіри та слизових. Об'єктивно: збільшення селезінки, олігурія, темне забарвлення сечі. Лабораторно: Нв — 60 г/л; КП — 0,9; Ер. — 2×10^{12} /л; Л. — 12×10^9 /л; зі зсувом формули вліво; рет. — 24%; поява еритробластів; поліхроматофілія. В сироватці крові визначається підвищена кількість непрямой фракції білірубіну. В сечі підвищена кількість уробіліну, в калі — стеркобіліну. Про яке захворювання можна думати в першу чергу?

1. Гемолітична анемія. *
2. Свинцева інтоксикація.
3. Токсичний гепатит.
4. Гострий лейкоз.
5. Гострий гломерулонефрит.

4. Жінка 28 років, яка страждає менорагіями, скаржиться на мерехтіння «мушок» перед очима, запаморочення, сухість шкіри, ламкість нігтів, випадіння волосся. Об'єктивно: блідість шкіри та слизових оболонок. Пульс — 100/хв, ритмічний. Печінка та селезінка не збільшені. В крові: Нв — 90 г/л; Ер. — $3,3 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,7; рет. — 1,2%; Л. — $4,8 \times 10^9$ /л; еоз. — 2%; п/я — 3%; с — 70%; лф. — 25%; мон. — 10%; гіпохромія еритроцитів; анізоцитоз; мікроцитоз; сироваткове залізо — 4,2 мкмоль/л. Який діагноз є найбільш ймовірним?

1. Залізодефіцитна анемія.*
2. Сідероахрестична анемія.
3. В₁₂-дефіцитна анемія.
4. Таласемія.
5. Гіпопластична анемія.

5. Хворий 30 років скаржиться на слабкість, синці на шкірі, кровоточивість ясен, підвищення температури тіла, біль в горлі. Протягом 8 років контактує з аніліновими барвниками. Загальний стан важкий. Шкіряні покриви бліді, з численними петехіями та екхімозами. Периферійні лімфовузли не збільшені. Печінка, селезінка не пальпуються. В крові: Ер. — $2,5 \times 10^{12}$ /л; Нв — 80 г/л; КП — 0,9; Тр. — $15,0 \times 10^9$ /л; Л. — $2,4 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 60 мм/год. Мієлограма: кістковий мозок з різко зниженим вмістом клітин. Який найбільш ймовірний діагноз?

1. Гіпопластична анемія.*
2. Гострий лейкоз.
3. Променева хвороба.
4. Хвороба Верльгофа.
5. Агранулоцитоз.

6. Чоловік 48 років після перенесеного 2 тижні тому грипу скаржиться на слабкість, задишку, серцебиття. Об'єктивно: температура тіла 37,8°C; пульс — 84/хв; АТ — 120/80 мм. рт. ст. Шкіра та слизові оболонки іктеричні. Печінка +4 см, пальпується збільшена селезінка. В крові: Ер. — $2,0 \times 10^{12}$ /л; Нб — 70 г/л; КП — 1,0; рет. — 18%; осмотична резистентність еритроцитів зменшена; середній діаметр еритроцитів не змінений; білірубін загальний — 76 мкмоль/л; непрямий — 63 мкмоль/л. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Аутоімунна гемолітична анемія.*
2. Спадковий мікросфероцитоз.
3. Доброякісна гіпербілірубінемія.
4. Хвороба Маркіафави-Мікелі.
5. Жовчнокам'яна хвороба.

7. Чоловік 37 років скаржиться на періодичні напади болю у правому підребер'ї, які з'явилися 2 роки тому, слабкість. З 16 років періодично відмічав іктеричність шкіряних покривів. Об'єктивно: шкіряні покриви та слизові іктеричні, язик обкладений, лімфатичні вузли не збільшені, живіт болісний та напружений у правому підребер'ї. Гепатоспленомегалія. В крові: Ер. — $2,4 \times 10^{12}$ /л; Нб — 84 г/л; КП — 1,0; рет. — 22%; осмотична резистентність еритроцитів знижена; мікросфероцитоз; ШОЕ — 22 мм/год. Білірубін непрямий — 56 мкмоль/л. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Спадковий мікросфероцитоз.*
2. Хронічний гепатит.
3. Аутоімунна гемолітична анемія.
4. Доброякісна гіпербілірубінемія.
5. Хвороба Маркіафави-Мікелі.

8. Чоловік 37 років скаржиться на періодичні напади болю в правому підребер'ї, які з'явилися 2 роки тому, слабкість. З 16 років періодично відмічав іктеричність шкіряних покривів. Об'єктивно: шкіряні покриви та слизова іктеричні, язик обкладений, лімфатичні вузли не збільшені, живіт болісний та напружений у правому підребер'ї. Гепатоспленомегалія. У крові: Ер. — $2,4 \times 10^{12}$ /л; Нб — 84 г/л; КП — 1,0; рет. — 22%; осмотична резистентність еритроцитів знижена; мікросфероцитоз. ШОЕ — 22 мм/год. Білірубін непрямий — 56 мкмоль/л. Який найбільш вірогідний патогенез анемії у хворого?

1. Генетичний дефект мембрани еритроцитів*.
2. Порушення активності ферментів в еритроцитах.
3. Порушення структури або синтезу ланцюгів глобіну.
4. Вплив антитіл на еритроцити.
5. Соматична мутація еритроїдних клітин.

9. Жінка 57 років відмічає слабкість, задишку, відсутність апетиту, рідкий кал. Хворіє протягом двох років. Об'єктивно: шкіра бліда, склери субіктеричні, язик яскраво-червоний з тріщинами. Вузли не збільшені. Пульс — 100/хв.; АТ — 105/70 мм. рт. ст. Печінка +3 см; селезінка не пальпується. У крові: Ер. — $1,2 \times 10^{12}$ /л; НБ — 56 г/л; КП — 1,4; макроцити; Л. — $2,5 \times 10^9$ /л; еоз. — 1%; ю. — 1%; ю. — 1%; п/я — 8%; с/я — 47%; лф. — 38%; мон. — 4%; рет. — 0,1%; Тр. — 100×10^9 /л; ШОЕ - 20 мм/год; непрямий білірубін — 26 ммоль/л. Які зміни в пунктаті кісткового мозку слід очікувати?

1. Переважання мегалобластів.*
2. Збільшення кількості сидеробластів.
3. Гіперплазію еритроїдного ростка.
4. Наявність бластних клітин.
5. Переважання лімфоїдної тканини.

10. Чоловік 37 років скаржиться на періодичні напади болю в правому підребер'ї, які з'явилися 2 роки тому, слабкість. З 16 років періодично відмічав іктеричність шкіряних покривів. Об'єктивно: шкіряні покриви та слизова іктеричні, язик обкладений, лімфатичні вузли не збільшені, живіт болісний та напружений у правому підребер'ї. Гепатоспленомегалія. В крові: Ер. — $2,4 \times 10^{12}$ /л; НЬ — 84 г/л; КП — 1,0; рет. — 22%; осмотична резистентність еритроцитів знижена; мікросфероцитоз. ШОЕ — 22 мм/год. Білірубін непрямий — 56 мкмоль/л. Який найбільш вірогідний патогенез анемії у хворого?

1. Генетичний дефект мембрани еритроцитів.*
2. Порушення активності ферментів в еритроцитах.
3. Порушення структури або синтезу ланцюгів глобіна.
4. Вплив антитіл на еритроцити.
5. Соматична мутація еритроїдних клітин.

11. Чоловік 62 років скаржиться на слабкість, жар у язиці, замінення нижніх кінцівок Об'єктивно: шкіра бліда з субіктеричним відтінком, язик яскраво-червоний, смакові сосочки зглажені. Печінка +3 см. При гастроскопії — атрофія слизової оболонки. У крові: Ер. — $1,2 \times 10^{12}$ /л; Нб — 56 г/л; КП. - 1,4; макроцитоз; Л- $2,8 \times 10^9$ /л; еоз. — 2%; п/я — 4%; с/я — 50%; лф. — 42%; мон. — 5%; рет. — 0,1%; Тр. — 120×10^9 /л; ШОЕ — 26 мм/год; білірубін — 29 ммоль/л, непрямий — 26 ммоль/л. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. В₁₂-дефіцитна анемія.*
2. Залізодефіцитна анемія.
3. Гіпопластична анемія.
4. Гемолітична анемія.
5. Фолієво-дефіцитна анемія.

12. Жінка 35 років доставлена у клініку після втрати свідомості на вулиці. Скаржилась на різку слабкість, запаморочення. Менструація - 3-й день. Об'єктивно: різка блідість шкіри з лимонним відтінком, на шкірі передпліч та стегон крововиливи у вигляді плям, лімфатичні вузли не збільшені. Пульс — 100/хв. АТ — 90/60 мм. рт. ст. Печінка та селезінка не збільшені. В крові: Ер. — $1,5 \times 10^{12}$ /л; Нб — 42 г/л; КП. — 0,8; рет. — 0,1%; Тр. — 50×10^9 /л; Л. — $2,0 \times 10^9$ /л; еоз. — 1%; п/я — 1%; с/я — 45%; лф. — 51%; мон. — 2%; ШОЕ — 45 мм/год. Аналіз сечі без патології. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Апластична анемія.*
2. Хвороба Верльгофа.
3. Залізодефіцитна анемія.
4. Геморагічний васкуліт.
5. Постгеморагічна анемія.

13. Чоловік 42 років скаржиться на слабкість, серцебиття, носові кровотечі, появу крововиливів у шкірі. Стан прогресивно погіршується протягом місяця. Об'єктивно: Стан тяжкий, на шкірі кінцівок і тулуба петехіальні і плямисті крововиливи. Лімфовузли не пальпуються. Пульс — 116/хв.; печінка +2 см; селезінка не пальпується. В крові виражена панцитопенія. Про яке захворювання треба думати в першу чергу?

1. Гіпопластична анемія.*
2. Гострий лейкоз.
3. Хвороба Верльгофа.
4. Геморагічний васкуліт.
5. Гострий агранулоцитоз.

14. В гематологічне відділення надійшла жінка 24 років зі скаргами на болі в поперековій ділянці, в правому підребер'ї, різку загальну слабкість. Тиждень тому переохворіла на грип. Об'єктивно: шкіра та слизові оболонки блідо-жовтушні; селезінка на 1 см виступає з-під краю реберної дуги. В крові: Ер. — $2,0 \times 10^{12}$ /л; Нб — 64г/л; КП — 0,9; Л. — $12,0 \times 10^9$ /л; рет. — 8%. Білірубін — 38 мкмоль/л, переважно за рахунок непрямого. Пряма проба Кумбса — позитивна. Який попередній діагноз?

1. Набута імунна гемолітична анемія.*
2. Хвороба Маркіафави-Мікелі.
3. Вроджена гемолітична анемія.
4. Хвороба Адісона-Бірмера.
5. Гіпопластична анемія.

15. Жінка 59 років госпіталізована в гематологічне відділення зі скаргами на загальну слабкість, швидку втомлюваність, парестезії в пальцях рук та ніг, підвищення температури тіла до 37,5°C. Об'єктивно: склери субіктеричні; печінка на 1 см виступає з-під реберної дуги. В аналізі крові: Ер. — $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$; Нв — 90 г/л; КП — 1,1; Л. — $2,5 \times 10^9/\text{л}$; Тр. — $152 \times 10^9/\text{л}$; рет. — 0,6%. Білірубін — 38 мкмоль/л, з переважанням непрямого. Мієлограма — мегалобластний тип кровотворення. Який найбільш імовірний діагноз?

1. В₁₂-дефіцитна анемія.*
2. Фолієводефіцитна анемія.
3. Вроджена гемолітична анемія.
4. Набута гемолітична анемія.
5. Залізодефіцитна анемія.

16. У хворого 19 років протягом останніх 2 місяців відмічаються наростаюча кволість, шкірні геморагії, носові кровотечі, субфебрильна температура. Лімфатичні вузли, печінка, селезінка не збільшені. В крові: Нв — 50 г/л; Ер. — $1,5 \times 10^{12}/\text{л}$; рет. — 0,2%; КП — 0,9; Л. — $1,8 \times 10^9/\text{л}$; п/я — 1%; с/я — 38%; еоз. — 1%; лф. — 55%; мон. — 5%; Тр. — $30 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 60 мм/год; сироваткове залізо — 15 мкмоль/л. Який найбільш ймовірний діагноз?

1. Апластична анемія.*
2. Гострий лейкоз.
3. Гемолітична анемія.
4. В_н-дефіцитна анемія.
5. Залізодефіцитна анемія.

17. Хвора 26 років відмічала періодичну жовтушність шкіри. Після важкої праці та купання в річці з'явилися болі у м'язах та у верхній половині живота. Наступного дня — помірна жовтуха, темний кал та сеча. Об'єктивно: помірне збільшення печінки та селезінки. В крові: Нв — 80 г/л; Ер. — $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$; рет. — 15%; КП — 0,9; Тр — $230 \times 10^9/\text{л}$; Л. — $9,5 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 20 мм/год; білірубін — 60 мкмоль/л, прямий — 8 мкмоль/л; АЛТ - 1,1 ммоль/л. Яке захворювання найбільш вірогідне?

1. Гемолітична анемія.*
2. Калькульозний холецистит.
3. Лептоспіроз.
4. Залізодефіцитна анемія.
5. Хронічний гепатит.

18. Жінка 37 років скаржиться на загальну слабкість, дратівливість, утруднення при ковтанні їжі, бажання їсти крейду. Об'єктивно: температура тіла — 36,5°C; ЧДР — 20/хв.; пульс — 96/хв.; АТ — 110/70 мм. рт. ст. Задовільного харчування. Шкіряні покрови та видимі слизові бліді. В крові: Нв — 70 г/л; Ер. — $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$; КП — 0,7; рет. — 2%; Л. - $4,7 \times 10^9/\text{л}$; еоз. — 2%; п/я — 3%; с/я — 64%; лф. — 26%; мон. — 5%; ШОЕ — 15 мм/год. Сироваткове залізо — 7,3 мкмоль/л; загальний білок — 70 г/л. Дефіцит якого із факторів обумовив виникнення хвороби?

1. Заліза.*
2. Вітаміну В₆.
3. Вітаміну В₁₂
4. Білка.
5. Фолієвої кислоти.

19. Жінка 39 років вперше протягом чотирьох місяців відмічає запаморочення, задишку, м'язову слабкість, бажання їсти крейду. В анамнезі: фіброміома матки, маткові кровотечі. У крові: Нв — 80 г/л; Ер. — $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$; КП — 0,7; ШОЕ — 28 мм/год; анізоцитоз; пойкилоцитоз; сироваткове залізо — 6,0 мкмоль/л. Який найбільш ймовірний діагноз?

1. Залізодефіцитна анемія.*
2. Гемолітична анемія.
3. Ви-дефіцитна анемія.
4. Гіпопластична анемія.
5. Таласемія.

20. Жінка 54 років скаржиться на слабкість, оніміння кінчиків пальців, хитку ходу, печію в язиці. Об'єктивно: температура тіла — 36,6°C; ЧДР — 20/хв; пульс - 100/хв; АТ — 110/70 мм. рт. ст. Шкіра бліда із жовтуватим відтінком. Язик яскраво-червоного кольору, сосочки згладжені. Систолічний шум над верхівкою серця. В крові: Нв — 58 г/л; Ер. — $2,3 \times 10^{12}$ /л; ретикулоцити — 2%; КП — 1,3; макроцитоз; пойкилоцитоз; анізоцитоз; Л.— $2,8 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 40 мм/год; Тр. — 120×10^9 /л. Який фактор є провідним в розвитку анемії у цієї хворої?

1. Порушення процесів диференціації еритроїдних клітин.*
2. Внутрішньосудинний гемоліз.
3. Порушення синтезу гемоглобіну.
4. Порушення транспорту заліза з ретикулоендотеліального депо.
5. Пригнічення нормальних пагонів кровотворення.

21. Жінка 63 років скаржиться на загальну слабкість, почуття важкості, тиснення, переповнення в епігастрії, нудоту, відрижку після їжі. Хворіє біля 15 років. Об'єктивно: температура тіла — 36,4°C; ЧДР — 20/хв; пульс — 88/хв; АТ — 115/75 мм. рт. ст. Шкіра та слизові — бліді. В крові: Ер. — $2,0 \times 10^{12}$ /л; НБ — 100 г/л. Виявлені антитіла до обкладкових клітин шлунка. Яка найбільш ймовірна причина розвитку анемічного синдрому у даної хворої?

1. Продукція антитіл до внутрішнього фактору.*
2. Порушення синтезу гемоглобіну.
3. Порушення синтезу еритропоетину.
4. Порушення всмоктування заліза.
5. Підвищена витрата заліза.

22. У чоловіка 35 років, хворого на аутоімунний гастрит та В₁₂-дефіцитну анемію, поступово з'явилися симптоми фунікулярного мієлозу. В крові: Ер. — $2,2 \times 10^{12}$ /л; Нв — 80 г/л; Л. — $2,4 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 40 мм/год; білірубін прямий — 8,6 мкмоль/л, непрямий — 27 мкмоль/л. Яка найбільш ймовірна причина фунікулярного мієлозу?

1. Накопичення пропіонової і метилмалонової кислот.*
2. Тривала гіпоксія нервової системи.
3. Підвищений рівень білірубіну.
4. Активація інфекції внаслідок лейкопенії.
5. Дефіцит харчування через гастрит.

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

1. Збільшення кількості ретикулоцитів*.
2. Підвищення рівня гемоглобіну.
3. Зниження кольорового показника крові.
4. Нормобластичне кровотворення.
5. Збільшення кількості лейкоцитів.

24. Підліток 16 років скаржиться на періодично виникаючу слабкість, запаморочення, відчуття важкості у лівому підребер'ї. Шкіра та слизові жовті. Вежоподібний череп. Печінка + 2см, нижній полюс селезінки на рівні пупка. В крові: Ер. — $2,7 \times 10^{12}$ /л; Нв — 88 г/л; Л. — $5,6 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 15 мм/год. Укажіть найбільш ймовірне зміну рівня білірубіна у наведеного хворого.

1. Збільшення вільного білірубіну.*
2. Збільшення зв'язаного білірубіну.
3. Збільшення зв'язаного та вільного білірубіну.
4. Зниження зв'язаного білірубіну.

5. Зниження вільного білірубіну.

25. У чоловіка 52 років, що страждає ерозивним гастритом, прогресує слабкість, серцебиття, запаморочення. Об'єктивно: блідість і сухість шкіри та слизових оболонок, ангулярний стоматит. Пульс — 104/хв., тони серця приглушені, систолічний шум біля верхівки і основи серця. АТ — 130/75 мм. рт. ст. Печінка й селезінка не пальпуються. В крові виражена гіпохромна анемія. Який патогенетичний фактор може бути найважливішим у розвитку анемії в даному випадку?

1. Хронічна крововтрата.*
2. Дефіцит вітаміну В₁₂.
3. Інтоксикація.
4. Гемоліз еритроцитів.
5. Дефіцит фолієвої кислоти.

26. Хворий 68 років скаржиться на загальну кволість, біль у кістках, м'язову слабкість, біль при пальпації кісток. В сечі білок до 3,0 г/л, рік тому переніс аденомектомію. На рентгенограмах черепа і тазу у кістках велика кількість дрібних округлих ділянок деструкції діаметром від 0,8 см до 2,5 см. Який найбільш імовірний діагноз?

1. Мієломна хвороба.*
2. Остеолітичні метастази у кістках.
3. Амілоїдоз нирок з нефротичним синдромом.
4. Гіперпаратиреоїдна остеодистрофія.
5. Хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом.

27. У хворого на хронічний лімфолейкоз збільшилася загальна слабкість, з'явилась жовтяниця. В крові: Ер. — $2,1 \times 10^{12}$ /л; НЬ — 65 г/л; КП — 1,0; рет. — 5%. Білірубін загальний — 80,3 мкмоль/л, некон'югований — 65,3 мкмоль/л. Який ведучий патогенез зниження гемоглобіну?

1. Аутоімунний гемоліз.*
2. Пригнічення еритроїдної гілки гемопоезу.
3. Дефіцит еритропоетину.
4. Дефіцит фолієвої кислоти.
5. Порушення порфіринового обміну.

28. Хвора 50 років скаржиться на слабкість, запаморочення, мерехтіння «цяточок» перед очима. Шкіра та слизові з легкою іктеричністю. Печінка виступає з під краю реберної дуги на 4 см, тверда, чутлива; селезінка — на 8 см, щільна. В крові: Ер. — $2,2 \times 10^{12}$ /л; НЬ — 80 г/л; рет. — 50:1000; Л. — $6,0 \times 10^9$ /л; еоз. — 3%; п/я — 6%; с/я — 62%; лф. — 20%; мон. — 8%; ШОЕ — 30 мм/год; осмотична резистентність еритроцитів — 0,52% — 0,56%; білірубін крові — 42 мкмоль/л, прямий — 4 мкмоль/л, непрямий — 38 мкмоль/л. Аналіз сечі — реакція на уробілін різко позитивна, жовчні пігменти відсутні. Реакція Кумбса позитивна. Найбільш вірогідний діагноз?

1. Аутоімунна гемолітична анемія.*
2. Агранулоцитоз.
3. Нічна гемоглобінурія.
4. Хвороба Мінковського-Шоффара.
5. Хвороба Жильбера.

29. Пацієнт скаржиться на слабкість, відсутність апетиту, біль та печіння у язичку, оніміння дистальних відділів кінцівок, проноси. Об'єктивно: шкіра бліда з лимонно-жовтим відтінком, обличчя одутле, коричнева пігментація у вигляді «метелика», на язичку яскраво-червоні ділянки. Печінка на 3 см нижче краю реберної дуги, м'яка. В крові: Ер. — $1,5 \times 10^{12}$ /л; КП — 1,2; Л. — $3,8 \times 10^9$ /л; Тр. — 180×10^9 /л; еоз. — 0%; п/я — 1%; с/я — 58%; лф. — 38%; мон. — 3%; макроцитоз еритроцитів; ШОЕ — 28 мм/год. Якому діагнозу відповідає ця клінічна картина?

1. В₁₂-дефіцитна анемія.*
2. Залізодефіцитна анемія.
3. Алластична анемія.
4. Гострий еритромієлоз.
5. Хронічна надниркова недостатність.

30. Жінка 26 років скаржиться на загальну слабкість, підвищену ламкість нігтів, випадіння волосся. Об'єктивно: пульс — 94/хв.; АТ - 110/70 мм. рт. ст.. Шкіра бліда. В крові: Нb — 90 г/л; Ер.- $3,5 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,7; ШОЕ — 20 мм/год. Сироваткове залізо— 8,7 мкмоль/л. Яке призначення доцільно зробити цій хворій?

1. Препарати заліза per os*
2. Препарати заліза парентерально.
3. Вітамін В₁₂ в/м.
4. Переливання цільної крові.
5. Переливання еритроцитарної маси.

31. В пацієнтки 36 років невелика жовтяниця, слабкість, періодичні запаморочення, серцебиття, селезінка виступає на 2,5 см нижче реберної дуги. Сеча кольору міцного чаю. Кал темно-коричневого кольору. В крові нормохромна анемія з ретикулоцитозом 40:1000. В аналізі сечі реакція на уробілін різко позитивна, жовчні пігменти відсутні. Яке дослідження необхідно зробити для встановлення діагнозу?

1. Визначення осмотичної стійкості еритроцитів.*
2. Визначення сироваткового заліза крові.
3. Визначення вмісту вітаміну В₁₂
4. Електрофорез білків сироватки крові.
5. Стернальну пункцію.

32. Жінка 60 років скаржиться на загальну слабкість, почуття важкості в епігастрії та відрижку після їжі. Об'єктивно: температура— 36,6°C; ЧДР — 20/хв; пульс — 96/хв; АТ — 115/70 мм. рт. ст. У крові: Ер. — $2,0 \times 10^{12}$ /л; КП— 1,3; ШОЕ — 28 мм/год. Виявлені антитіла до обкладочних клітин шлунка. Яка найкраща тактика лікування анемічного синдрому у даної хворої?

1. Призначити вітамін В₁₂*
2. Призначити препарати соляної кислоти.
3. Призначити препарати заліза перорально.
4. Призначити препарати заліза парентерально.
5. Призначити переливання еритроцитарної маси.

33. Чоловік 45 років скаржиться на загальну слабкість, запаморочення. Протягом 15 років страждає виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Об'єктивно: температура — 36,5°C; ЧДР — 20/хв.; пульс — 96/хв.; АТ — 115/70 мм. рт. ст. Шкіра та слизові бліді. В крові : Ер. — $3,8 \times 10^{12}$ /л; Нb — 90 г/л. Реакція Грегерсена слабопозитивна. Яка переважна тактика лікування анемічного синдрому в даного хворого?

1. Призначити препарати заліза перорально*.
2. Призначити препарати заліза парентерально.
3. Призначити вітамін В₁₂.
4. Призначити переливання еритроцитарної маси.
5. Рекомендувати щоденне вживання печінки.

34. Хворий 37 років, ліквідатор ЧАЕС, скаржиться на слабкість, наявність поодиноких синців на шкірі. В крові: Ер. — $2,5 \times 10^{12}$ /л; рет. — 0,1%; КП. — 1,0; Л. — $2,2 \times 10^9$ /л; Тр. — 10×10^9 /л. В пунктаті кісткового мозку переважають жирові клітини. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Апластична анемія.*
2. Гострий лейкоз.
3. Хронічна променева хвороба.
4. Агранулоцитоз.
5. В₁₂-дефіцитна анемія.

35. У хворої 27 років скарги на носові кровотечі, множинні синці на шкірі передньої поверхні тулуба і кінцівок, різка загальна слабкість. В крові: Нb — 74 г/л; рет. — 16%; Ер. — $2,5 \times 10^{12}$ /л; тромбоцити — 30×10^9 /л; ШОЕ — 25 мм/год. Що є найбільш ефективним в лікуванні тромбоцитопенії?

1. Спленектомія.*
2. Препарати заліза.

3. Переливання крові.
4. Цитостатики.
5. Вітамін В₁₂.

36. Хвора 38 років звернулась зі скаргами на часті імперативні потяги до сечовипускання, особливо під час кашлю та сміху, метрорагії. Об'єктивно: стан задовільний. Шкіра бліда, суха, нігті ламкі, волосся рідке. Помірна тахікардія, серцеві тони звучні. Язик блідий, сосочки атрофічні. В крові: Нб — 60 г/л; Ер. — $3,1 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,6; анізоцитоз і пойкилоцитоз. Необхідне застосування:

1. Тардіферон.*
2. Ціанкобаламіна.
3. Переливання нативної плазми.
4. Пиридоксіна гідрохлорида.
5. Преднізолон.

37. Хвора 50 років скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, хитливу ходу, відчування печії в язиці. Об'єктивно: субіктеричність склер, язик малиновий, сосочки згладжені. Атрофічний гастрит, гістаміностійкий, ахілія. В крові: Нб — 90 г/л; Ер. — $2,3 \times 10^{12}$ /л; КП — 1,2; рет. — 0,5%; макроцитоз; тільця Голлі; кільця Кебота. Що призначити для лікування?

1. Ціанкобаламін.*
2. Препарати заліза.
3. Гемотрансфузії.
4. Ацидін-пепсин.
5. Глюкокортикостероїди.

38. Хворий 62 років скаржиться на постійний ниючий біль у епігастральній області, що посилюється через 15-20 хвилин після вживання їжі, загальну слабкість, серцебиття, почуття оніміння стоп. Фіброгастроуденоскопія: ділянки атрофії та гіперемії слизової оболонки у області дна шлунка. В крові: Ер. — $1,9 \times 10^{12}$ /л; Нб — 72 г/л; КП — 1,1; макроцитоз. Який з перерахованих препаратів необхідно включити у комплекс лікування анемії?

1. Ціанокобаламін.*
2. Ферроплект.
3. Тиаміна бромід.
4. Омепразол.
5. Піридоксин.

39. Хворий 17 років скаржиться на загальну слабкість, біль в кістках, підвищену температуру тіла. При обстеженні виявлене системне збільшення лімфозувлів, гепато-лієнальний синдром. В крові: Ер — $2,2 \times 10^{12}$ /л; Нб — 67 г/л; Тр. — 45×10^9 /л; Л. — $5,6 \times 10^9$ /л; бл. кл. — 87%; п/я — 1%; с/я — 7%; лф. — 5%; ШОЕ — 55 мм/год. Ваш діагноз?

1. Гостра лейкемія.*
2. Хронічно мієлоїдна лейкемія.
3. Хронічна лімфоцитарна лейкемія.
4. Гіпопластична анемія.
5. Агранулоцитоз.

40. Хвора 36 років звернулась у зв'язку з появою синців на тілі, кровоточивістю ясен, загальною слабкістю. Місяць тому важке побутове отруєння отрутохімікатом (назви не пам'ятає). Впродовж 7 років працює в контакт з продуктами переробки нафти, зокрема, бензолом. В крові: Ер. — $3,2 \times 10^{12}$ /л; Л. — $2,7 \times 10^9$ /л; Тр. — 70×10^9 /л. Яка патологія найбільш ймовірна?

1. Інтотоксикація бензолом.*
2. Інтотоксикація фосфорорганічним отрутохімікатом.
3. Інтотоксикація хлорорганічним отрутохімікатом.
4. Інтотоксикація отрутохімікатом, що містить ртуть.
5. Синдром хронічної втоми.

41. Хворий, 18 років поступив з кровотечею на протязі двох днів з різаної рани на долоні. Шкіряні покриви бліді. Колінний та гомілковий суглоби деформовані, рухи в них обмежені. Лабора-

торно: кількість Тр. — 420×10^9 /л; тривалість кровотечі по Дюке — 3 хв; час згортання крові по Лі-Уайту — 20 хв; протромбіновий індекс — 100%; фібриноген — 4 г/л. Профілактику якого ускладнення потрібно проводити?

1. Постгеморагічна анемія*.
2. Патологічні переломи.
3. Тромбози.
4. Апластичної анемії.
5. Інфекування гематоми.

42. Хвора 62 років поступила у комі. В крові: Нв — 28 г/л; Ер. — $0,7 \times 10^{12}$ /л; КП — 1,1; макроцитоз; рет. — 0,2%; анізоцитоз і пойкилоцитоз; лейкопенія; тромбоцитопенія. У кістковому мозку: мегалобластний тип кровотворення. Назвіть препарат для базисного лікування хворої:

1. Ціанкобаламін.*
2. Преднізолон.
3. Ферромплекс.
4. Феррум-ЛЕК.
5. Вітамін В₆.

43. Жінка 43 років на протязі двох років відмічає загальну та м'язову слабкість, задишку, запаморочення, ламкість волосся та нігтів. В анамнезі — фіброміома матки, маткові кровотечі. У периферичній крові знижений гемоглобін, еритроцити; КП — 0,76; анізоцитоз; пойкилоцитоз. Який з діагнозів найбільш вірогідний?

1. Залізодефіцитна анемія.*
2. В₁₂- дефіцитна анемія.
3. Аутоімунна гемолітична анемія.
4. Апластична анемія.
5. Анемія у хворої на гіпотиреоз.

44. Жінка, 48 років, скаржиться на слабкість, серцебиття та задишку при ході. В анамнезі після перенесеної токсикоінфекції непокоїть здуття живота, зрідка проноси, особливо після вживання молочних продуктів. Об'єктивно: шкіра та слизові бліді, невелика болісність і бурчання в животі. В крові: Ер. — $3,1 \times 10^{12}$ л/л, Нв — 60г/л, КП — 0,65, Л — $4,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ— 22 мм/год. Які додаткові дослідження доцільно провести, щоб встановити діагноз?

1. Сироваткове залізо.*
2. Кислотність шлункового соку.
3. Копрограмма.
4. Пробу Кумбса.
5. Реакція Грегорсена з бензидином.

45. Жінка 48 років скаржиться на слабкість, серцебиття та задишку при ході, В анамнезі після перенесеної токсикоінфекції часто непокоять здуття живота, зрідка проноси, особливо після молочних продуктів. Об'єктивно: шкіра та слизові бліді, невелика болісність і бурчання в біляпупковій ділянці. У крові: Ер. — $3,1 \times 10^{12}$ /л; Нв — 60 г/л; КП — 0,65; Л. — $4,0 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 22 мм/год. Які додаткові дослідження доцільно провести, щоб встановити діагноз?

1. Визначення сироваткового заліза.*
2. Пункція кісткового мозку.
3. Проба Кумбса.
4. Визначення трансферину в крові.
5. Визначення вітаміну В₁₂ у крові. *

46. Жінка 54 років скаржиться на слабкість, втомлюваність, серцебиття під час ходьби, відрижку. Об'єктивно: хитка хода, шкіра бліда, пульс — 105/хв., систолічний шум на верхівці. Язик яскраво-червоний, печінка +3 см. В крові: Нв — 81 г/л; Ер. — $1,8 \times 10^{12}$ /л; КП — 1,3; макроанізоцитоз; Тр. — 140×10^9 /л; Л. — $3,2 \times 10^9$; полісегментоядерні нейтрофіли. Загальний білірубін — 47,6 ммоль/л, непряма реакція. Яка патологія обумовлює дану клінічну картину?

1. В₁₂-фолієводефіцитна анемія.*

2. Гіпопластична анемія.
3. Залізодефіцитна анемія.
4. Гемолітична анемія.
5. Метапластична анемія

47. Хворий, що рік тому переніс резекцію шлунку, скаржиться на загальну слабкість, запаморочення. Об'єктивно: шкіра бліда. В крові: Ер. — $2,6 \times 10^{12}$ /л; гіпохромні; анізопойкілоцитоз; Нв — 70 г/л; КП — 0,7; Л. — $3,7 \times 10^9$ /л; рет. — 0,5%; еоз. — 3%; с/я — 56%; лф. — 34%; мон. — 6%; ШОЕ — 7 мм/год. Залізо сироватки — 5 мкмоль/л. Ваш діагноз?

1. Залізодефіцитна анемія. *
2. Хронічний лімфолейкоз.
3. Апластична анемія.
4. Хронічний мієлолейкоз.
5. В₁₂-дефіцитна анемія.

48. Жінка 40 років, яка страждає менорагіями, скаржиться на мерехтіння «мушок» перед очима, запаморочення, сухість шкіри, ламкість нігтів, випадіння волосся. При обстеженні виявлено: блідість шкіри та слизових оболонок. Пульс — 100/хв., ритмічний. І тон на верхівці послаблений, систолічний шум над усіма точками аускультатії серця. В легенях везикулярне дихання. Печінка та селезінка не збільшені. Нв — 90 г/л; Ер. — $3,3 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,7; Л. — $9,8 \times 10^9$ /л; еоз. — 2%; п/я — 3%; с/я — 70%; лф. — 25%; мон. — 10%; гіпохромія еритроцитів; анізоцитоз; мікроцитоз; сироваткове залізо — 7,2 мкмоль/л. Оптимальне лікування гематологічного ускладнення.

1. Препарати заліза per os*
2. Препарати заліза парентерально.
3. Цианкобаламін.
4. Переливання еритроцитарної маси.
5. Полівітамінні комплекси.

49. Хвора 53 років скаржиться на підвищення температури тіла, біль у суглобах, у животі, слабкість. Шкіра та склери блідно-жовтяні, на верхівці серця — систолічний шум. Пальпується печінка + 3 см та полюс селезінки. В крові: Нв — 72 г/л; КП — 0,85; рет. — 15%; ШОЕ — 26 мм/год. Осмотична резистентність еритроцитів: мінімум — 0,62%, максимум — 0,36%; білірубін — 52 мкмоль/л, непрямий — 48 мкмоль/л; Г-глобуліни — 26%; АЛТ — 0,7 мкмоль/ч.л; позитивна реакція Кумбса. Ваш попередній діагноз?

1. Аутоімунна гемолітична анемія. *
2. Хронічний гепатит.
3. Спадкова мікросфероцитарна анемія.
4. Синдром Жильбера.
5. В₁₂-дефіцитна анемія.

50. Хворий 18 років скаржиться на жовтяницю, загальну слабкість. Хворіє 3 роки. Періодично (2-3 рази на рік) з'являється жовтяниця. Під час огляду: іктеричність шкіри та слизових оболонок. Селезінка збільшена на 1,5 - 2 см. В крові: Ер. — $3,1 \times 10^{12}$ /л; Нв — 100 г/л; КП. — 0,9; рет. — 20%. Загальний білірубін — 96 мкмоль/л, непрямий — 84 мкмоль/л. В сечі позитивна реакція на жовчні пігменти. Вміст уробіліна збільшений. Ваш діагноз?

1. Аутоімунна гемолітична анемія. *
2. Залізодефіцитна анемія.
3. В₁₂ (фолієва) дефіцитна анемія.
4. Апластична анемія.
5. Синдром Жильбера.

51. До гематологічного відділення поступив юнак 16 років з проявами гемолітичної кризи. В анамнезі зазначені кризи в 5 і в 9 років. Оперований з приводу вовчої паці у віці 2 років. Об'єктивно: жовтяниця шкіри та склер, збільшена селезінка. Кал та сеча забарвлені. В крові: Нв — 68 г/л; Ер. — $2,3 \times 10^{12}$ /л; ШОЕ — 38 мм/год. Мікросфероцитоз. Осмотична резистентність еритроцитів знижена. Який метод лікування найбільш ефективний?

1. Спленектомія.*
2. Плазмаферез.
3. Глюкокортикоїди.
4. Цитостатики.
5. Гемосорбція.

52. Хвора 29 років протягом двох років, лікувалась у гінеколога з приводу геморагій. Скаржиться на підвищену втомленість, слабкість, пристрасть до різних запахів (бензин, ефір), бажання їсти крейду. В крові: Ер. — $3,5 \times 10^{12}$ /л; Нв — 95 г/л; гіпохромія; анізоцитоз; пойкилоцитоз; лейкоцити — $6,8 \times 10^9$ /л, баз. — 0%; еоз. — 3%; п/я — 4%; с/я — 59%; лф. — 26%; мон. — 8%; ШОЕ — 14 мм/год. Сироваткове залізо — 6,5 мкм/л. Яке лікування призначити?

1. Препарати заліза.*
2. Ціанокобаламін.
3. Фолієву кислоту.
4. Аскорбінову кислоту.
5. Переливання еритроцитарної маси.

53. Хворого на хронічний лімфолейкоз збільшилася загальна слабкість, з'явилась жовтяниця склер. Нв — 65 г/л; рет. — 5%. Білірубін загальний — 80,3 мкмоль/л, некон'югований — 65,3 мкмоль/л. У сечі жовчних пигментів немає, уробілін підвищений. Пряма проба Кумбса позитивна. Яка основна причина зниження гемоглобіну?

1. Аутоімунний гемоліз.*
2. Пригнічення еритроїдної гілки гемопоезу.
3. Мієлофіброз.
4. Дефіцит фолієвої кислоти.
5. Порушення порфіринового обміну.

54. Хворий 18 років скаржиться на головний біль, загальну слабкість, відсутність апетиту, підвищення температури тіла до 39°C , появу припухлості на шиї. Об'єктивно: шкіра та слизові оболонки різко бліді, пакети лімфовузлів на шиї по обидва боки розміром до 1 см, болючі безболісні; печінка + 1 см, безболісна; селезінка + 1,5 см; температура тіла — 38°C . В крові: Нв — 98 г/л; Ер. — $2,9 \times 10^{12}$ /л; Л. — 32×10^9 /л; п/я — 0%; с/я — 28%; мон. — 2%; лф. — 39%; бл. кл. — 31%; рет. — 31%; Тр. — 120×10^9 /л; ШОЕ — 36 мм/год. Яка форма лейкозу може бути у хворого?

1. Гострий лімфобластний лейкоз.*
2. Гострий мієлобластний лейкоз.
3. Хронічний лімфолейкоз.
4. Хронічний мієлолейкоз.
5. Недиференційований лейкоз.

55. Хворий 53 років скаржиться на слабкість, відсутність апетиту, схуднення, підвищення температури. Об'єктивно: полілімфаденопатія; вузли тістуватої консистенції; гепатомегалія. В крові: Ер — $4,0 \times 10^{12}$ /л; Нв — 110 г/л; Л. — 100×10^9 /л; баз. — 1%; еоз. — 1%; п/я — 4%; с/я — 42%; мон. — 25%; лф. — 50%; тіні Боткіна-Гумпрехта. Який діагноз найбільш імовірний у даному випадку?

1. Хронічний лімфолейкоз.*
2. Гострий лейкоз.
3. Хронічний мієлолейкоз.
4. Лімфогрануломатоз.
5. Мієломна хвороба.

56. Жінка, 30 років скаржиться на дискомфорт у лівому боці живота, болі в суглобах, лихоманку, періодичні крововиливи. Об'єктивно: гепатолієнальний синдром; збільшені регіональні лімфовузли. В крові: Л. — 200×10^9 /л; велика кількість гранулоцитів різної ступені зрілості. Мієлобластів менш ніж 5% у крові і кістковому мозку. Рн-хромосома у клітинах кісткового мозку. Рекомендовано: постійний нагляд гематолога; алкіліру-ючі препарати, можливо променева терапія та пересадка кісткового мозку. Який діагноз найімовірніший?

1. Хронічний мієлолейкоз.*
2. Злоякісна пухлина.
3. Лейкемоїдна реакція.
4. Мієлофіброз.
5. Гострий мієлолейкоз.

57. Хворий 64 років проходив обстеження в поліклініці для направлення на санаторно-курортне лікування. Об'єктивно: збільшені шийні, підпахвинні й пахвинні лімфовузли; печінка на 3 см нижче реберної дуги; збільшена селезінка (в поперечнику — 14 см). В крові: Ер.— $3,7 \times 10^{12}$ /л; Нб— 120 г/л, Л. — 30×10^9 /л; еоз. — 2%; п/я — 1%; с/я — 33%; лф. — 60%; мон. — 4%; ШОЕ — 20 мм/год. Який попередній діагноз?

1. Хронічний лімфолейкоз. *
2. Рак печінки.
3. Цироз печінки.
4. Туберкульозний лімфаденіт.
5. Лімфогрануломатоз.

58. Хвора 49 років скаржиться на біль і наявність пухлини в лівому підребер'ї, загальну слабкість, швидку втомлюваність, схуднення. Об'єктивно: шкіра й слизові оболонки помірно бліді, чисті, периферичні лімфовузли не збільшені. Симптоми стерналії й осалгії негативні. Пульс — 92/хв., ритмічний. Печінка + 4 см, безболісна, щільна; нижній край селезінки на рівні пупка. В крові: Нб— 90г/л; Ер.— $3,0 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,9; Л. — 140×10^9 /л; промц. — 10%; мц. — 13%; ю. — 11%; п/я — 28%; с/я — 22%; еоз. — 5%; баз. — 4%; лф. — 4%; мон. — 3%; ШОЕ— 38 мм/год; Тр. — 345×10^9 /л. Яка патологія найбільш імовірно зумовлює таку картину?

1. Хронічний мієлолейкоз. *
2. Лейкемоїдна реакція.
3. Синдром Бадда-Кіарі.
4. Цироз печінки.
5. Хронічний лімфолейкоз.

59. Хвора 46 років лікувалась з приводу менорагії. Порушення циклу почалося півроку тому. Об'єктивно: шкіра і слизові бліді. Передні шийні лімфовузли трохи збільшені. Тони серця ритмічні, систолічний шум на точках аускультатії. Живіт м'який, печінка +2 см ; селезінка + 5 см . В крові: Нб— 86 г/л; Ер. — $2,8 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,9; Л. — 52×10^9 /л ; мц. — 6%; ю. — 5%; п/я — 19%; с/я — 27%; еоз. — 4%; баз. — 6%; лф. — 22%; мон. — 11%; ШОЕ — 32 мм/год. Яке дослідження найбільш вірогідно підтвердить хронічний мієлолейкоз?

1. Мієлограма.*
2. Визначення тромбоцитів у крові.
3. Лужна фосфатаза.
4. Кисла фосфатаза.
5. Пункційна біопсія лімфатичного вузла.

60. Хвора 41 рік скаржиться на загальну слабкість втомлюваність мерехтіння «мушок» перед очима, підвищення температури тіла до 38°C; біль у горлі, наявність виразок на слизовій ротової порожнини, болі в ребрах і груднині. Шкіра бліда, з наявністю петехій і синців. Стерналгія, осалгія. Пульс — 100/хв, ритмічний. Печінка +3 см, селезінка +4 см, болісні при пальпації. На слизовій оболонці рота, глотки численні виразки з некротичними краями. В крові: Ер.— $2,5 \times 10^{12}$ /л; Нб— 70 г/л; КП — 0,9; Тр. — $17,5 \times 10^9$ /л; Л.— $28,0 \times 10^9$ /л; бл. кл. — 68%; с/я — 14%; лф. — 23%; мц. — 5%; ШОЕ — 60 мм/год. Який діагноз найбільш вірогідний?

1. Гострий лейкоз.*
2. Дифтерія.
3. Геморагічний васкуліт.
4. Хронічний гепатит.
5. Стomatит.

61. Хворий 20 років пройшов курс поліхіміотерапії за схемою ВАМП із приводу гострого лімфобластного лейкозу. Яка морфологічна картина кісткового мозку може свідчити про настання ремісії?

1. Вміст бластних клітин до 5%. *
2. Вміст бластних клітин до 15%.
3. Вміст бластних кліти до 10%.
4. Вміст бластних клітин до 20%.

62. У жінки 68 років виявлено зміни в крові: анемія та прискорення ШОЕ. В анамнезі двічі за останні 1,5 року переломи кісток лівого передпліччя, ребер. Об'єктивно: невелика блідість шкіри, болісність під час перкусії кісток. Лімфатичні вузли не збільшені. Пульс — 84/хв.; АТ — 115/70 мм. рт. ст. Печінка та селезінка не збільшені. Набряків немає. В крові: Ер.— $2,4 \times 10^{12}/л$; Нб— 76 г/л; КП — 0,9; Л. — $4,8 \times 10^9 /л$; еоз. — 1%; п/я — 4%; с/я — 60%; лф. — 28%; мон. — 7%; ШОЕ — 76 мм/год; Тр. — $140 \times 10^9 /л$. В сечі: білок — 3,3 г/л; Л. — 6 - 8 у п/з; Ер. — 8 -10 у п/з. Проведення якого дослідження найбільш доцільне для встановлення діагнозу?

1. Стернальна пункція. *
2. Біопсія нирок.
3. Екскреторна урографія.
4. Сеча на білок Бенс-Джонса.
5. Імуноглобуліни крові.

63. Жінка 40 років протягом року скаржиться на слабкість, швидку втомлюваність. Близько місяця тому приєдналась важкість у лівому підребер'ї, пітливість, температура тіла підвищується до $37,5^{\circ}C$, почала втрачати вагу. Об'єктивно: стан середньої важкості, помірна блідість шкіряних покривів із петехіальними висипками. Лімфатичні вузли не збільшені; з боку легень та серця без особливостей. Печінка +2 см; селезінка +7 см, щільна, помірно болісна. В крові: Ер.— $3,0 \times 10^{12} г/л$; Нб— 110 г/л; КП — 1,1; Л. — $50 \times 10^9 /л$; баз. — 3%; еоз. — 6%; мц. — 10%; п/я — 19%; с/я — 17%; лф. — 22%; Тр. — $105 \times 10^9 /л$; бл. кл. — 23%; ШОЕ — 32 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Хронічний мієлолейкоз. *
2. Гострий мієлобластний лейкоз.
3. Гострий лімфобластний лейкоз.
4. Хронічний моноцитарний лейкоз.
5. Лейкемоїдна реакція.

64. Чоловік 42 років скаржиться на швидку стомлюваність, пітливість, підвищення температури тіла до $37,7^{\circ}C$, скарги з'явилися біля 3-х місяців тому. Об'єктивно: температура тіла — $37,2^{\circ}C$, пульс — 80/хв; АТ — 130/80 мм. рт. ст. Шкіряні покриви звичайного кольору; лімфатичні вузли не пальпуються; серце та легені без особливостей. Печінка +2 см; селезінка +5 см, щільна, трохи болісна. В крові: Ер.— $3,0 \times 10^{12}/л$; Нб— 110 г/л; КП— 1,1; Л. — $105 \times 10^9 /л$; баз. — 7%; еоз. — 9%; прмц. — 2%; мц. — 22%; ю. — 20%; п/я — 17%; с/я — 15%; лф. — 8%; ШОЕ— 15 мм/год; Тр. — $250 \times 10^9 /л$. Яким захворюванням найбільш вірогідно зумовлені зміни крові?

1. Хронічним мієлолейкозом.*
2. Гострим мієлобластним лейкозом.
3. Остеомієлозом.
4. Еритромієлозом.
5. Лейкемоїдною реакцією.

65. Чоловік 50 років скаржиться на біль у пальцях ступні, м'язах, особливо при ходінні, головний біль, свербіж шкіри. Об'єктивно: шкіра обличчя з червоно-ціанотичним відтінком; лімфатичні вузли не пальпуються. Пульс — 76/хв. АТ — 180/100 мм. рт. ст. Легені — без особливостей. Границі серця зміщені вліво на 2 см. Печінка +2см; селезінка біля краю реберної дуги, щільна, безболісна. В крові: Ер.— $6,3 \times 10^{12}/л$; Нб— 201 г/л; КП — 0,9; Л. — $10,5 \times 10^9 /л$; еоз. — 4%; п/я — 7%; с/я — 62%; лф. — 22%; мон. — 5%; Тр. — $500 \times 10^9 /л$; ШОЕ — 1 мм/год; гематокрит — 70%. Який з перелічених діагнозів найбільш імовірний?

1. Справжня поліцітамія.*

2. Хвороба Іценко-Кушинга.
3. Гіпертонічна хвороба.
4. Облітеруючий ендартеріїт.
5. Вторинний еритроцитом.

66. Школярка 12 років скаржиться на слабкість, запаморочення, головний біль, підвищення температури тіла до 38°C. Об'єктивно: температура тіла 37,8°C слизові та шкіра бліді, зів без змін. Пальпуються збільшені до 2-х см підщелепні та шийні лімфовузли, щільні, безболісні. Патологічних змін внутрішніх органів немає. В крові: Ер.— $2,8 \times 10^{12}$ /л; Нб— 85 г/л; КП— 0,9; Л.— 10×10^9 /л; еоз.— 0%; п/я— 1%; с/я— 8%; лф.— 47%; рет.— 0,5%; Тр.— 60×10^9 /л; бл. кл.— 44%; пероксидаза в бластах відсутня, реакція на глікоген у бластах позитивна. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Гострий лейкоз. *
2. Гострий еритромієлоз.
3. Хронічний лімфолейкоз.
4. Гострий недиференційований лейкоз.
5. Лімфогранул оматоз.

67. Чоловік 24 років протягом двох місяців відчував слабкість, тяжкість у лівому підребер'ї, підвищення температури до субфебрильних цифр. Об'єктивно: шкіра й слизові оболонки блідо-рожеві, геморагій немає. Лімфовузли не пальпуються. Легені й серце без особливостей. Живіт м'який, печінка +3 см; селезінка виступає на 8 см. В крові: Ер.— $3,4 \times 10^{12}$ /л; Нб— 108 г/л; КП— 0,9; рет.— 6%; Л— 128×10^9 /л; промц.— 4%; мц.— 10%; ю.— 15%; п/я— 16%; с/я— 48%; лф.— 4%; Тр.— 430×10^9 /л; ШОЕ— 28 мм/год. З яким захворюванням слід пов'язати ці зміни в першу чергу?

1. Лейкемоїдна реакція. *
2. Малярія.
3. Колагеноз.
4. Туберкульоз.
5. Вірусний гепатит.

68. Чоловік 63 років скаржиться на невмотивовану слабкість, відчуття тиску й розпирання в лівому підребер'ї. Вважає себе хворим протягом року. До цього нічим не хворів, брав участь у ліквідації аварії на ЧАЕС. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, периферичні лімфоузли не збільшені. Печінка +3 см; селезінка +10 см. В крові: Ер.— $3,1 \times 10^{12}$ /л; Нб— 100 г/л; Л.— 46×10^9 /л; бл. кл.— 2%; промц.— 10%; мц.— 18%; п/я— 27%; с/я— 10%; лф.— 12%; еоз.— 6%; баз.— 3%; мон.— 2%; ШОЕ— 20 мм/год. Який діагноз найбільш імовірний?

1. Хронічний мієлолейкоз. *
2. Цироз печінки.
3. Гострий лейкоз.
4. Гемолітична анемія.
5. Хронічний лімфолейкоз.

69. Чоловік 63 років звернувся зі скаргами на різку загальну слабкість, поганий апетит, схуднення, біль у суглобах, відчуття важкості в правому підребер'ї. В крові: Ер.— $3,4 \times 10^{12}$ /л; Нб— 102 г/л; КП— 0,9; Тр.— 240×10^9 /л; Л.— 138×10^9 /л; бл. кл.— 1%; промц.— 2%; мц.— 13%; ю.— 12%; п/я— 16%; с/я— 31%; баз.— 3%; еоз.— 8%; лф.— 9%; мон.— 9%; ШОЕ— 30 мм/год. Який попередній діагноз?

1. Хронічний мієлолейкоз.*
2. Гострий лейкоз.
3. Лейкемоїдна реакція.
4. Еритромієлоз.
5. Хронічний лімфолейкоз.

70. Чоловік 44 років надійшов до інфекційного відділення з діагнозом: фолікулярна ангіна. Температура тіла— 38,6°C; шкіра та слизові звичайного кольору. Пульс— 102/хв.; АТ— 130/70 мм. рт. ст. В крові: Ер.— $2,7 \times 10^{12}$ /л; Нб— 90 г/л; КП— 1,0; Л.— 38×10^9 /л; бл. кл.— 68%; п/я— 2%; с/я— 14%; лф.— 14%; мон.— 2%; ШОЕ— 46 мм/год. Яке захворювання слід запідозрити у хворого ?

1. Гострий лейкоз. *
2. Лейкемоїдна реакція.
3. Хронічний лімфолейкоз.
4. Хронічний мієлолейкоз.
5. Гострий агранулоцитоз.

71. У хворої 42 років після перенесеного два місяці тому респіраторного захворювання відмічаються наростаюча кволість, пропасниця. Об'єктивно: блідість шкіри, на тулубі та кінцівках — нечисленні петехіально-плямисті геморагічні висипання. Пахвові лімфатичні вузли збільшені, м'які, безболісні розміром 2x1 см. Печінка та селезінка не збільшені. В крові: Нb— 100 г/л; Ер. — 3×10^{12} /л; КП — 1,0; Л. — $3,5 \times 10^9$ /л; бл. кл. — 33%; п/я — 3%; с/я — 35%; еоз. — 1%; лф. — 20%; мон. — 8%; ШОЕ — 20 мм/год; Тр. — 55×10^9 /л. Який діагноз найбільш імовірний?

1. Гострий лейкоз. *
2. Сепсис стафілококовий.
3. Хронічний мієлолейкоз.
4. Хвороба Верльгофа.
5. Лімфагрануломатоз.

72. Чоловік 48 років близько року відмічає слабкість, пітливість, важкість у верхніх відділах живота. Зловживає алкоголем. Об'єктивно: гепато- та спленомегалія. В крові: Ер. — $2,8 \times 10^{12}$ /л, Нb— 90 г/л, КП — 1,0, Л. — $30,0 \times 10^9$ /л, п/я — 1%, с/я — 94%, лф. — 4%, мон. — 1%, ШОЕ — 30 мм/год. В трепанаті кісткового мозку відмічається витіснення жиру гранулоцитарними клітинами; в біоптаті печінки мієлоїдна інфільтрація. Який з перелічених діагнозів найбільш вірогідний?

1. Хронічний мієлолейкоз. *
2. Гострий лейкоз.
3. Цироз печінки.
4. Лейкемоїдна реакція.
5. Остеомієлофіброз.

73. Хвора 18 років звернулася до лікаря в зв'язку з вираженою слабкістю, лихоманкою, прогресивним похудінням, запамороченням. Об'єктивно: при зрості 165см вага — 40кг, шкіряні покрови сухі, лущаться, шкіра різко бліда з жовтуватим відтінком. В крові: Ер. — $1,8 \times 10^{12}$ /л, Нb— 85 г/л, Л. — 500×10^9 /л; мієлобласти — 78%, нейтрофіли — 15%, лф. — 7%. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Гострий мієлобластний лейкоз. *
2. Гострий лімфобластний лейкоз.
3. Хронічний лімфобластний лейкоз.
4. Анемія.
5. Лейкемоїдна реакція.

74. Хворий 60 років скаржиться на задишку. Впродовж багатьох років хворіє хронічним бронхітом. Об'єктивно: виражений дифузний ціаноз. Ожиріння. АТ — 180/110 мм. рт. ст. В легенях — розсіяні сухі хрипи. Пальпуються збільшені печінка та селезінка. В крові: Нb— 180 г/л, Ер. — $6,6 \times 10^{12}$ /л, Л. — 12×10^9 /л, Тр. — 520×10^9 /л, ШОЕ — 2 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Справжня поліцитемія. Хронічний бронхіт. *
2. Гіпертонічна хвороба. Симптоматичний еритроцитоз.
3. Хронічний бронхіт. Симптоматичний еритроцитоз.
4. Синдром Піквіка. Симптоматичний еритроцитоз.
5. Хронічний мієлолейкоз. Хронічний бронхіт.

75. Чоловік 64 років скаржиться на слабкість, пітливість, які наростали протягом трьох місяців. В анамнезі часті застудні захворювання. Об'єктивно: пальпуються шийні та пахові лімфатичні вузли розміром до ліщинового горіха, м'якої консистенції, не спаяні з навколишніми тканинами, безболісні. Печінка +2 см. В крові: Ер. — $4,1 \times 10^{12}$ /л, Нb— 123 г/л, КП — 0,9, Л. — 41×10^9 /л, еоз. — 1%, п/я — 2%, с/я — 21%, лф. — 74%, мон. — 2%, ШОЕ — 40 мм/год, Тр. — 220×10^9 /л. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Хронічний лімфолейкоз. *
2. Лімфогрануломатоз.
3. Лімфосаркома.
4. Інфекційний мононуклеоз.
5. Туберкульоз.

76. Чоловік 58 років скаржиться на появу пухлинних утворень на передній поверхні шиї та у паховій області, слабкість. Пальпуються м'які, безболісні, рухливі шийні й пахові лімфовузли до 2 см у діаметрі. Печінка виступає на 2 см з-під краю реберної дуги, нижній полюс селезінки на рівні пупка. В крові: Ер.— $3,5 \times 10^{12}$ /л, Нб— 88 г/л, Л. — 86×10^9 /л, п/я — 1%, с/я — 10%, лф. — 85%, еоз. — 2%, баз. — 0%, мон. — 2%, ШОЕ — 15 мм/год. Який найбільш імовірний діагноз?

1. Хронічний лімфолейкоз.*
2. Лейкоцитарна реакція лімфоцитарного типу.
3. Гострий лейкоз.
4. Хронічний мієлолейкоз.
5. Лімфогрануломатоз.

77. Хвора 64 років скаржиться на загальну слабкість, шум у голові, осиплість голосу. При огляді: блідість із жовтяничним відтінком, язик червоний зі згладженими сосочками, асиметрія тактильної й болючої чутливості. Пульс — 120/хв., АТ — 80/50 мм. рт. ст., пальпується селезінка. В крові: Нб— 58 г/л, Ер. — $1,2 \times 10^{12}$ /л, Л. — $2,8 \times 10^9$ /л, Тр.— 140×10^9 /л, ШОЕ — 17 мм/год, анізоцитоз, пойкилоцитоз — виражені (++) . Яке дослідження буде вирішальною в з'ясуванні генезу анемії?

1. Стернальна пункція. *
2. Непряма проба Кумбса.
3. Пряма проба Кумбса.
4. Фіброгастроскопія.
5. Ендолумбальна пункція.

78. Хворий 72 років надійшов у стаціонар із пневмонією важкого перебігу. В крові: Л. — 80×10^9 /л, із збільшенням утримання лімфоцитів до 70%; тині Гумпрехта; нормальне утримання гемоглобіну й тромбоцитів. Білірубін крові — 22 мкмоль/л. Найбільш ймовірний діагноз?

1. Хронічний лімфолейкоз. *
2. Лімфогранулематоз.
3. Сепсис.
4. Аутоімунна гемолітична анемія.
5. Хронічний мієлолейкоз.

79. Чоловік 68 років скаржиться на втомлюваність, пітливість, збільшення шийних, підщелепних та пахових лімфовузлів. В крові: Л. — 35×10^9 /л; лф. — 60%; тільця Боткіна-Гумпрехта; рівень гемоглобіну та кількість тромбоцитів у межах норми. Який діагноз найбільш імовірно у хворого?

1. Хронічний лімфолейкоз.*
2. Хронічний мієлолейкоз.
3. Лімфогранулематоз.
4. Гострий лімфолейкоз.
5. Туберкульозний лімфаденіт.

80. Хвора 43 років, скаржиться на слабкість, біль у горлі при ковтанні, підвищення температури тіла до 39°C. Об'єктивно: шкіра бліда, Поодинокі синці на стегнах. Некротичні зміни на мигдаликах. Стерналгія. Печінка не збільшена. Селезінка виступає на 3 см із підребер'я. В крові: Ер. — $2,0 \times 10^{12}$ /л; Нб— 70 г/л; Тр. — 40×10^9 /л; Л. — $28,8 \times 10^9$ /л; бл. кл. — 60%; п/я — 1%; с/я — 10%; лф. — 29%; ШОЕ — 60 мм/год. Ваш діагноз?

1. Гострий лейкоз.*
2. Хронічний мієлолейкоз.
3. Гіпопластична анемія.
4. Хронічний лімфолейкоз.
5. Тромбоцитопенічна пурпура.

81. Хворий 64 роки, проходив обстеження в поліклініці для направлення на санаторно-курортне лікування. При обстеженні виявлено збільшені шийні, підпахвинні й пахвинні лімфовузли, печінка на 3 см нижче реберної дуги. В крові: Ер. — $3,7 \times 10^{12}$; Нб— 120 г/л; Л. — 30×10^9 ; еоз. — 2%; п/я — 1%; с/я — 33%; лф. — 60%; мон. — 4%; ШОЕ— 20 мм/год. Ваш попередній діагноз?

1. Хронічний лімфолейкоз.*
2. Цироз печінки.
3. Хронічний мієлолейкоз.
4. Туберкульозний лімфаденіт.
5. Лімфогранул оматоз.

82. Хворий одержав радіаційне опромінення. Скаржитися на слабкість, часті носові кровотечі, «синці» на тілі, серцебиття, задишку. Часто хворіє на респіраторні захворювання. В крові: Ер. — $1,2 \times 10^{12}$ /л; Нб— 54 г/л; Л.— $1,7 \times 10^9$ /л; еоз. — 0; п/я — 0; с/я — 32%; лф. — 62%; мон. — 6%; ШОЕ — 52 мм/год; Тр. — 30×10^9 /л. Найбільш доцільне лікування в цьому випадку:

1. Пересадка кісткового мозку.
2. Переливання тромбоцитарної маси.
3. Переливання еритроцитарної маси.
4. Переливання цільної крові.
5. Антилімфоцитарний імуноглобулін.

83. Чоловік 32 років відмічає загальну слабкість, лихоманку. Хворіє понад два місяці, хворобу пов'язує з ангіною. Об'єктивно: температура — $38,9^\circ\text{C}$, ЧДР — 24/хв.; пульс— 110/хв.; АТ — 100/65 мм. рт. ст. Шкіра бліда; геморагічний сип на кінцівках; збільшені пахвинні лімфовузли. В крові: Нб— 70 г/л; Ер. — $2,2 \times 10^{12}$ /л; Л. — $3,5 \times 10^9$ /л; бл. кл. — 32%; метамієлоцити — 1%; еоз. — 1%; п/я — 3%; с/я — 35%; лф. — 20%; мон. — 8%; Тр. — 35×10^9 /л; ШОЕ — 47 мм/год. Яке захворювання найбільш вірогідно сприяло формуванню анемічного синдрому в даного хворого?

1. Гострий лейкоз.*
2. Хронічний лімфолейкоз.
3. Апластична анемія.
4. Хронічний мієлолейкоз.
5. Тромбоцитопенічна пурпура.

84. Під час обстеження хворого 64 років виявлено: збільшені шийні, підпахвинні й пахвинні лімфовузли; печінка на 3 см нижче реберної дуги; збільшена селезінка (в поперечнику 14 см). В крові: Ер.— $3,7 \times 10^{12}$ /л; Нб— 120 г/л; Л. — 30×10^9 /л; еоз. — 2%; п/я — 1%; с/я — 33%; лф. — 60%; мон. — 4%; ШОЕ — 20 мм/год. Ваша думка щодо попереднього діагнозу?

1. Хронічний лімфолейкоз. *
2. Рак печінки.
3. Цироз печінки.
4. Туберкульозний лімфаденіт.
5. Лімфогрануломатоз.

85. Хворий 20 років. Стан важкий. Скарги на біль у горлі, кровотечі з ясен, підвищення температури до $38,5^\circ\text{C}$, слабкість, непритомність, біль у кістках. В крові: Нб— 56 г/л; Ер. — $2,2 \times 10^{12}$ /л; Л. — 16×10^9 /л; бл. кл. — 40% із позитивної реакцією на пероксі-дазу; п/я — 2%; с/я — 28%; лф. — 12%; мон. — 18%; КП — 0,8; рет. — 0,1%; Тр. — 76×10^9 /л; ШОЕ — 38 мм/год. Ваша думка щодо попереднього діагнозу?

1. Гострий лейкоз*.
2. Гіпопластична анемія.
3. Лейкемоїдна реакція.
4. Хронічний лімфолейкоз.
5. Агранулоцитоз.

86. Хвора 53 років, скаржитися на слабкість, відсутність апетиту, зниження ваги. Об'єктивно: збільшення лімфовузлів шиї, збільшення печінки. В крові: Нб— 110г/л; Ер. — $3,8 \times 10^{12}$ /л; Л.—

20x10⁹/л; ШОЕ — 12 мм/год; баз.— 1%; еоз. — 1%; п/я — 4%; с/я — 36%; лф. — 56%; мон. — 2%; тині Боткіна-Гумпрехта. Діагноз?

1. Хронічний лімфолейкоз. *
2. Гострий лейкоз.
3. Хронічний мієлолейкоз.
4. Лімфогрануломатоз.
5. Туберкульоз лімфовузлів.

87. У хворого 57 років при обстеженні виявлено розповсюджений остеопороз хребців. В крові: Ер — 3.4x10¹²/л; Нв— 108 г/л; Тр. — 145x10⁹ /л; Л. — 5,6x 10⁹/л; лф. — 27%; п/я — 7%; с/я — 57%; мц. — 5% плазмоцити — 4%; ШОЕ — 55 мм/год. В аналізі сечі: білок — 0,264 г/л; за нормальних інших показниках. Загальний білок крові — 9,8 г/л. Для верифікації діагнозу мієломної хвороби потрібно зробити:

1. Стернальну пункцію. *
2. Визначення рівня паратгормону.
3. Визначення циркулюючих імунних комплексів.
4. Реакція на пероксидазу в нейтрофілах.
5. Біопсія нирок.

88. Хворий 17 років скаржиться на загальну слабкість, біль у кістках, підвищену температуру тіла. При обстеженні виявлене системне збільшення лімфовузлів, гепато-лієнальний синдром. В крові: Ер — 2,2x10¹²/л; Нв— 67 г/л; Тр. — 45x10⁹/л; Л. — 5,6x10⁹/л; бл. кл. — 87%; п/я — 1%; с/я — 7%; лф. — 5%; ШОЕ — 55 мм/год. Ваш діагноз?

1. Гостра лейкемія. *
2. Хронічно мієлоїдна лейкемія.
3. Хронічна лімфоцитарна лейкемія.
4. Гіпопластична анемія.
5. Агранулоцитоз.

89. Чоловік 48 років близько року відмічає слабкість, пітливість, важкість у верхніх відділах живота. При дослідженні у нього виявлені гепато- та спленомегалія. В крові: Л. — 48x10⁹; баз. — 3%; еоз. — 6%; мієлобл. — 3%; промц. — 4%; мц. — 10%; ю. — 3%; п/я — 6%; с/я. — 50%; лф. — 12%; мц. — 3%. В біоптаті печінки мієлоїдна інфільтрація. Який з перелічених діагнозів є найбільш вірогідним?

1. Хронічний мієлолейкоз. *
2. Хронічний лімфолейкоз.
3. Гострий лейкоз.
4. Цироз печінки з явищами гіперспленізму.
5. Лейкемоїдна реакція на рак шлунку.

90. Чоловік 65 років хворіє кілька років, відмічає збільшення шийних, підщелепних лімфатичних вузлів, пітливість, слабкість. Стан погіршився 2 тижні тому: збільшилась печінка, селезінка, лімфатичні вузли. В крові: Ер. — 3,8x10¹² /л; Нв— 136 г/л; Л. — 38x10⁹/л; лф. — 86%; ШОЕ — 48 мм/год. Тині Боткіна-Гумпрехта в мазке периферичній крові. Який із діагнозів вірний?

1. Хронічний лімфолейкоз.*
2. Хронічний мієлолейкоз.
3. Сублейкемічний мієлоз.
4. Лімфогранулематоз.
5. Туберкульоз лімфатичних вузлів.

91. У хворого 60 років під час проведення профілактичного огляду виявлено: лімфоцитоз 92%; підвищення кількості лейкоцитів до 60x10⁹/л; збільшення груп шийних і пахвинних лімфатичних вузлів. Скарг немає. Незначна слабкість. Яке захворювання може бути у хворого?

1. Хронічний лімфолейкоз. *
2. Туберкульоз лімфатичних вузлів.
3. Інфекційний мононуклеоз.

4. Інфекційний лімфоцитоз.

5. Лімфогранул оматоз.

92. Чоловік 23 років захворів гостро, протягом тижня температура тіла — 39 С - 40°С, слабкість, пітливість, запаморочення, носові та ясеневі кровотечі, крововиливи на шкірі тулуба. В крові: Нь— 72г/л; Ер. — $2,3 \times 10^{12}$ /л; Л. — $7,6 \times 10^9$ /л; с/я — 5%; лф. — 9%; бл. кл. — 86%; ШОЕ — 23 мм/год. Який із перелічених діагнозів найбільш імовірний?

1. Гострий лейкоз. *

2. Сепсис.

3. Агранулоцитоз.

4. Геморагічний васкуліт.

5. Кандидоз ротової порожнини.

93. В хворой 52 років, виявлена спленомегалія без особливих суб'єктивних скарг. В крові: Нь— 142 г/л; Л. — 32×10^9 /л; еоз. — 5%, баз. — 2%; мієлобл. — 6%, промц. — 5%, мц. — 6%, ю. — 8%, п/я — 4%, с/я — 46%, лф. — 12%, мон. — 6%; ШОЕ — 19 мм/год. Для лікування хворої доцільно використовувати:

1. Мієлосан. *

2. Циклофосфан.

3. Схема 5+2.

4. Преднізолон.

5. Лікування не показане.

94. Хворий 65 років багато років спостерігався у дерматолога з приводу настирливого свербіння шкіри. Останнім часом помітив появу багрово-ціанотичного кольору обличчя, відчуває головний біль. Палить протягом 20 років. Сухі хрипи в легенях. Спленомегалія. АТ — 170/100 мм. рт. ст. В крові: Ер. — $7,5 \times 10^{12}$ /л, Нь— 177 г/л, Л. — $12,8 \times 10^9$ /л, Тр. — 364×10^9 /л, ШОЕ — 1 мм/год, ОЦК — 8,5 л. Який метод лікування пропонуєте хворому?

1. Кровопускання. *

2. Хіміотерапія лейкераном.

3. Рентгенотерапія селезінки.

4. Рентгенотерапія кісткового мозку.

5. Лікування гіпертонії діуретиками.

95. У хворой 67 років із гепатолієнальним синдромом протягом 2 років збільшені периферичні лімфовузли, не спаяні з прилеглими тканинами. В крові: Л. — 120×10^9 /л, с/я — 9%, лф. — 87%, бл. кл. — 4%, ШОЕ — 40 мм/год. Вкажіть найбільш імовірний діагноз.

1. Хронічний лімфолейкоз. *

2. Лімфогранулематоз.

3. Хронічний мієлолейкоз.

4. Гострий лейкоз.

5. Лімфосаркома.

96. Хворий 70 років був госпіталізований з пневмонією з тяжким перебігом захворювання. Під час обстеження виявлені лімфо-денопатія, спленомегалія. В крові: Нь— 120 г/л; Тр. — 150×10^9 /л; Л. — 80×10^9 /л; с/я. — 10%; мон. — 10%; лф. — 80%; тині Гумпрехта. Який діагноз є найбільш імовірний?

1. Хронічний лімфолейкоз. *

2. Хронічний мієлолейкоз.

3. Еритремія.

4. Аутоімунна гемолітична анемія.

5. Лімфогранулематоз.

97. У хворого під час проведення профілактичного огляду виявлено збільшення селезінки й печінки. В крові: Ер. — $3,5 \times 10^{12}$ /л; Нь— 115 г/л; Тр. — 389×10^9 /л; Л. — 53×10^9 /л; баз. — 4%; еоз. — 6%; мієлобласти — 1%; промц. — 12%; мц. — 13%; ю. — 11%; п/я — 23%; с/я — 21%; лф. — 8%; мон. — 1%. Яке захворювання слід запідозрити?

1. Хронічний мієлолейкоз.*
2. Хронічний гепатит.
3. Хронічний лімфолейкоз.
4. Гострий лейкоз.
5. Еритремія.

98. Чоловік 42 років скаржиться на головний біль, підвищення артеріального тиску до 200/120 мм. рт. ст., свербіння шкіри після гарячого душа. В крові: Ер. — $6,2 \times 10^{12}$ /л; Нб— 200 г/л; Тр. — 450×10^9 /л; Л. — $12,2 \times 10^9$ /л; ю. — 2%; п/я — 8%; с/я — 68%; баз. — 0,5%; еоз. — 3,5%; лф. — 15%; мон. — 3%; ШОЕ — 1 мм/год. Який діагноз найбільш імовірний?

1. Еритремія.*
2. Гострий лейкоз.
3. Мієломна хвороба.
4. Хронічний лімфолейкоз.
5. Хронічний мієлолейкоз.

99. Хворий 29 років звернувся до терапевта з приводу наростаючої слабкості, болі в кістках, лихоманки. Під час огляду: блідість шкірних покривів на шкірі тулуба і кінцівок, невелика кількість петихіально-плямистих геморагічних висипів. Підпахвинні лімфовузли збільшені, розміром 1,5 x 1 см, м'які, безболісні. Печінка й селезінка не збільшені. В крові: Нб— 80 г/л; Ер. — $3,1 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,8; Л. — $3,7 \times 10^9$ /л; бл. кл. — 34%; п/я — 3%; с/я — 34%; лф. — 19%; мон. — 10%; Тр. — 40×10^9 /л; ШОЕ — 24 мм/год. Який імовірний діагноз?

1. Гострий лейкоз.*
2. Хронічний мієлолейкоз.
3. Хронічний лімфолейкоз.
4. Лімфогранулематоз.
5. Хвороба Верльгофа.

100. Хворий 58 років відмічає збільшення шийних та під пахвинних лімфатичних вузлів; загальну слабкість. Хворіє близько трьох років. Під час обстеження лімфовузли шийні, потиличні, підпахвинні — розміром 3x4 см, безболісні, м'які, неспаяні. Шкіра над ними без змін. Змін збоку інших органів не виявлено. В крові: Ер. — $4,8 \times 10^{12}$ /л; Нб— 132 г/л; Л. — 75×10^9 /л. еоз. — 2%; п/я — 4%; с/я — 12%; лф. — 76%; мон.— 6%. Тільця Гум-прехта в деяких полях зору. Попередній діагноз?

1. Хронічний лімфолейкоз.*
2. Реактивний лімфаденіт.
3. Лімфогранульоматоз.
4. Злоякісна лімфома.
5. Метастази раку в лімфатичні вузли.

101. Хворий 47 років переніс ГРЗ, після чого тривалий час зберігався субфебрилітет. Через 2 місяці почала турбувати загальна слабкість, біль у лівому боці, тяжкість у животі зліва. Під час огляду: шкіра бліда, збільшення всіх лімфатичних вузлів, збільшення селезінка та печінка. В крові: Ер. — $2,9 \times 10^{12}$ /л; Нб— 90 г/л; КП — 1,0; Л. — 74×10^9 /л; бл. кл. — 34%; мц. — 2%; ю. — 3%; п/я — 5%; с/я — 27%; еоз. — 4%; баз. — 3%; лф. — 18%; мон. — 4%; Тр. — 360×10^9 /л; ШОЕ — 37 мм/год. Попередній діагноз?

1. Хронічний мієлолейкоз (бластний криз).*
2. Гострий лейкоз.
3. Хронічний лімфолейкоз.
4. Лімфогранульоматоз.
5. Лейкемоїдна реакція за мієлоїдним типом.

102. У пацієнта на фоні «ангіни» з'явився біль в трубчатих кістках. Під час обстеження виявлено генералізоване збільшення лімфовузлів, гепато-лієнальний синдром, стерналгія. В крові: Ер — $3,6 \times 10^{12}$ /л; Нб— 87 г/л; Тр. — 45×10^9 /л; Л. — 13×10^9 /л; бл. кл. — 87%; п/я — 1%; с/я — 7%; лф. — 5%; ШОЕ — 55 мм/год. Ваш діагноз?

1. Гостра лейкемія.*

2. Еритремія.
3. Хронічна лімфоцитарна лейкемія.
4. Хронічно мієлоїдна лейкемія.
5. Мієломна хвороба.

103. Хворий 46 років скаржиться на свербіж шкіри, пітливість, особливо вночі, підвищення температури до 38,6°C. Об'єктивно: на шкірі груді сліди розчісувань, надключичні лімфовузли величиною з голубине яйце, з шкірою не спаяні. Який метод дослідження є найбільш доцільним?

1. Біопсія збільшеного лімфовузла. *
2. Загальний аналіз крові.
3. Оглядова рентгенографія грудної порожнини.
4. Імунограма.
5. Білки крові на білкові фракції.

104. Хворий 53 років звернувся до невропатолога зі скаргами на біль в попереку. З приводу радикуліту проведено курс фізіотерапевтичного лікування. Однак стан хворого не покращився. Хворому проведено Rh-графію кісток хребта і таза, знайдено остеопороз і значні кісткові «пробоїни». В крові помірна нормохромна анемія, в сечі — протеїнурія. Загальний білок крові— 107 г/л. Про яке захворювання слід думати в першу чергу?

1. Мієломна хвороба. *
2. Сечокам'яна хвороба.
3. Гострий радикуліт.
4. Метастази у кістці.
5. Лімфогранулематоз.

105. Хворий 62 років скаржиться на постійний біль в попереку та ногах, який посилюється при ходінні, загальну слабкість, задуху. На Rh-граммі: клиноподібна деформація Th10 -L12, дифузний остеопороз більшості хребців. В крові: Hb — 90 г/л; Ер. — $2,1 \times 10^{12}$ /л; лейкоцити — $2,8 \times 10^9$ /л; Тр. — 150×10^9 /л; ШОЕ — 78 мм/год. Високий рівень М-протеїнів: IgG — 70 г/л; IgA — 52 г/л; білок Бенс-Джонса — 12 г/л. В сечі: білок — 0,99 г/л; Л. — (2 - 4) у п/з; Ер. змінені — (4 - 6) у п/з; циліндри гіалінові та зернисті до (2 - 4) у п/з; питома вага сечі — 1008. Аналіз кісткового мозку: кількість плазмочитів — 18%. Який найбільш ймовірний діагноз?

1. Мієломна хвороба. *
2. Метастази пухлини в хребет.
3. Амілоїдоз нирок.
4. Залізодефіцитна анемія.
5. Гострий лейкоз.

106. Чоловік 24 років скаржиться на свербіж шкіри, слабкість, поганий апетит. Хворіє близько трьох місяців. Об'єктивно: зниженого харчування, пальпуються шийні лімфатичні вузли розміром з горошину, в лівій надключичній області — один щільний лімфатичний вузол до 2,5 см в діаметрі, малорухомий, не спаяний з оточуючими тканинами. Температура — 37,2°C. Пульс — 80/хв; АТ — 110/70 мм рт.ст. З боку внутрішніх органів змін немає. В крові: Ер.— $3,2 \times 10^{12}$ /л; Hb-114 г/л; КП — 1,0; Л. — $11,4 \times 10^9$ /л; еоз. — 5%; п/я — 10%; с/я — 73%; лф. — 8%; мон. — 4%; ШОЕ — 38 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Лімфогранулематоз. *
2. Хронічний лімфолейкоз.
3. Лімфосаркома.
4. Лейкемоїдна реакція.
5. Рак шлунку.

107. Жінка 28 років скаржиться на слабкість, періодичне підвищення температури тіла до 39°C, пітливість переважно у нічний час, схуднення. Об'єктивно: пальпуються шийні, надключичні та пахвинні лімфатичні вузли розміром до 1,5-2 см, не спаяні з оточуючими тканинами, щільні, безболісні. З боку внутрішніх органів змін немає. В крові: Ер.— $3,0 \times 10^{12}$ /л; Hb — 90 г/л; КП — 0,8; Л.

— $13,0 \times 10^9$ /л; еоз. — 3%; п/я — 9%; с/я — 78%; лф. — 7%; мон. — 3%; ШОЕ — 48 мм/год. Призначена біопсія лімфовузла. Які зміни під час дослідження лімфовузла очікуються?

1. Клітини Березовського-Штернберга.*
2. Проліферація лімфоцитів, лімфобластів.
3. Проліферація пролімфоцитів та лімфобластів.
4. Проліферація пролімфоцитів та лімфоцитів.
5. Проліферація лімфоцитів та плазмоцитів.

108. Чоловік 29 років скаржиться на загальну слабкість, виражену пітливість, підвищення температури ввечері до $37,8^\circ\text{C}$ - $38,0^\circ\text{C}$. Хворіє 2 місяці. Лікувався антибіотиками та жарознижуючими засобами. Об'єктивно: збільшені шийні лімфатичні вузли твердої консистенції, гіперемія та збільшення мигдалин, легкий систолічний шум на верхівці та основі серця, ЧСС — 100/хв. В крові: Нв — 95 г/л; Ер. — $3,3 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,9; баз. — 2%; еоз. — 6%; п/я — 10%; с/я — 64%; лф. — 8%; мон. — 10%; ШОЕ — 60 мм/год. Який найбільш імовірний діагноз?

1. Лімфогранулематоз.*
2. Бактеріальний ендокардит.
3. Реактивний лімфаденіт.
4. Гострий лейкоз.
5. Інфекційний мононуклеоз.

109. Хворий 68 років, скаржиться на загальну квалість, біль у кістках, м'язову слабкість, біль при пальпації кісток. В сечі білок до 3,0 г/л. Рік тому переніс аденомектомію. На рентгенограмах черепа і тазу у кістках велика кількість дрібних округлих ділянок деструкції діаметром від 0,8 см до 2,5 см. Який найбільш імовірний діагноз?

1. Мієломна хвороба.*
2. Остеолітичні метастази у кістяк.
3. Амілоїдоз нирок з нефротичним синдромом.
4. Гіперпаратиреоїдна остеодистрофія.
5. Хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом.

110. Хворий 31 року, скаржиться на збільшення лімфовузлів зліва над ключицею, нічний свербіж шкіри. Хворіє протягом року. Об'єктивно: пальпуються збільшені безболісні лімфовузли зліва в надключичній ділянці. В крові: Нв — 110 г/л; Л. — $9,6 \times 10^9$ /л; еоз. — 4%; п/я — 6%; с/я — 63%; лф. — 20%; мон. — 7%; ШОЕ — 55 мм/год.; Тр. — 135×10^9 . На Rh-графії грудної клітини визначається інфільтрат у прикореневої області зліва. Яке дослідження необхідно провести для підтвердження діагнозу?

1. Біопсія лімфовузла.*
2. Трепанобіопсія.
3. Стерильна пункція.
4. Бронхоскопія
5. Томограма легень.

111. Хворий 57 років скаржиться на болі в поперековій ділянці, кістках таза, пітливість, схуднення за останні місяці. При обстеженні в крові: анемія, незначна тромбоцитопенія, ШОЕ — 70 мм/год. При рентгенологічному обстеженні деструктивні зміни в кістках черепа, у тілах поперекових хребців L3 - L4. В аналізах сечі протеїнурія, осад без патології. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Мієломна хвороба*
2. Деформуючий спондиліоз
3. Хвороба Бехтерева
4. Метастази раку в кістки
5. Хронічний гломерулонефрит

112. Хворий 63 років, звернувся зі скаргами на біль в попереку. З приводу радикуліту проведено курс фізіотерапевтичного лікування, однак стан хворого не покращився. Хворому проведено Rh-графію кісток хребта і таза, на котрих знайдено остеопороз і значні кісткові дефекти. В крові по-

мірна нормохромна анемія, в сечі — протеїнурія. Загальний білок крові — 10,7 г/л. Про яке захворювання слід думати в першу чергу?

1. Мієломна хвороба. *
2. Сечокам'яна хвороба.
3. Гострий радикуліт.
4. Метастази у кістці.
5. Системний остеопороз.

113. Жінка 70 років постуила в відділення зі скаргами на продуктивний кашель, задишку, підвищення температури до 38,3°C, різку слабкість, болі в поперековій ділянці, хребті. Загальний аналіз крові: Ер. — $2,4 \times 10^{12}$ /л; ШОЕ — 91 мм/год. Цукор крові — 6,8 ммоль/л. Аналіз сечі загальний: питома вага сечі — 1008; білок — 0,99 г/л; Л. — (2 - 4) у п/з; Ер. — (0 - 1) у п/з; позитивна реакція на білок Бенс-Джонса. Який найбільш ймовірний діагноз ?

1. Мієломна хвороба*
2. Хронічний гломерулонефрит
3. Хронічний пієлонефрит
4. Діабетична нефропатія
5. Туберкульоз нирок

114. Жінка 68 років госпіталізована з скаргами на болі в кістках, особливо ребрах, загальну слабкість. Об'єктивно: АТ — 160/95 мм рт. ст. Шкіра і слизові оболонки бліді, біль при натискуванні на кістки грудної клітки. В крові НВ — 78 г/л; Ер. — $2,6 \times 10^{12}$ /л; Л.— $6,11 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 74 мм/год; глюкоза крові — 7,2 ммоль/л; загальний білок — 100 г/л; гама-глобуліни — 48%. В сечі: питома вага сечі — 1026; білок — 4,0 г/л; Ер. — (0 - 3) у п.з.; Л. — (25 - 30) у п/з. Який діагноз найбільш імовірний у даному випадку?

1. Мієломна хвороба*
2. Хронічний пієлонефрит
3. Діабетичний гломерулосклероз
4. Хронічний гломерулонефрит
5. Амілоїдоз нирок

115. Жінка 70 років звернулася до лікаря зі скаргами на слабкість, осалгії. При обстеженні визначена анемія, ШОЕ — 60 мм/год; загальний білок крові — 96 г/л; в сечі протеїнурія — 2,6 г/л. Ваш попередній діагноз?

1. Мієломна хвороба.*
2. Хронічний гломерулонефрит.
3. Гострий гломерулонефрит.
4. Амілоїдоз нирок.
5. Пієлонефрит.

116. Жінка, 28 років, звернулася до лікаря зі скаргами на шкірні геморагії, спонтанні та після незначних травм, на передній поверхні тулубу та кінцівках. Ці прояви з'явилися декілька місяців тому. Під час обстеження виявлені строката шкіра (свіжі і старі геморагії), позитивні симптоми джгута і щипка, кровотечі з ясен. В крові: Тр. — 20×10^9 /л; в кістковому мозку збільшена кількість мегакаріоцитів і відсутня відшнуровка тромбоцитів; відсутня ретракція кров'яного згустку— сироватка не відділяється. Проведене лікування стероїдними гормонами дало позитивний ефект. Рекомендовано: медико-генетична консультація та диспансерне спостереження. Яке захворювання у жінки?

1. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. *
2. Гемофілія.
3. Хвороба Рандю-Ослера.
4. ДВЗ-синдром.
5. Геморагічний васкуліт.

117. Жінка 58 років скаржиться на безпричинну появу синців, слабкість, кровоточивість ясен, запаморочення. Об'єктивно: слизові оболонки та шкіряні покриви бліді, з численними крововиливами різної давнини. Лімфатичні вузли не збільшені. Пульс — 100/хв.; АТ — 110/70 мм. рт. ст. З боку

внутрішніх органів змін не виявлено. В крові: Ер. — $3,0 \times 10^{12}$ /л; Нб — 92 г/л; КП — 0,9; анізоцитоз; пойкилоцитоз; Л. — 10×10^9 /л; еоз. — 2%; п/я — 12%; с/я — 68%; лф. — 11%; мон. — 7%; ШОЕ — 12 мм/год. Додаткове визначення якого лабораторного показника найбільш доцільне для встановлення діагнозу?

1. Тромбоцитів. *
2. Ретикулоцитів.
3. Часу згортання крові.
4. Осмотичної резистентності еритроцитів.
5. Фіброгену.

118. Жінка 42 років скаржиться на появу синців на ногах, тривали місячні, загальну слабкість, шум у голові. Об'єктивно: велика кількість плямистих геморагій на ногах та тулубі. Тахіпное, тахікардія, систолічний шум усіх точках. АТ — 75/50 мм. рт.ст. В крові: Ер.— $1,9 \times 10^{12}$ /л; Нб — 60 г/л; КП— 0,9; Л. — $6,5 \times 10^9$ /л; Тр.— 20×10^9 /л; ШОЕ — 12 мм/ч. Тривалість кровотечі за Дукє — 12 хв. У кістковому мозку — велика кількість молодих незрілих форм мегакаріоцитів без ознак відшнуровки тромбоцитів. Ваш попередній діагноз?

1. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.*
2. Гемофілія А.
3. Хвороба Віллебранта.
4. Гострий мегакариобластний лейкоз.
5. Гемофілія В.

119. Юнак 16 років госпіталізований зі скаргами на кровотечу із носа, що не купується і нестерпний біль у правому ліктьовому суглобі. Об'єктивно: хворий суглоб збільшений у розмірах, дефігурований, гіперемія шкіри над ним. Є прояви артропатії інших суглобів. Пульс — 90/хв. В крові: Ер.— $3,9 \times 10^{12}$ /л; Нб — 130 г/л; КП — 1,0; Л. — $5,6 \times 10^9$ /л; Тр. — 220×10^9 /л; ШОЕ — 6 мм/год. Згортання крові за Ли-Уайтом: початок — 24', кінець — 27'10". Який препарат є найбільш ефективним для лікування даного хворого?

1. Кріопреципітат. *
2. Хлористий кальцій.
3. Еритромаза.
4. Амінокапронова кислота.
5. Вікасол.

120. В гематологічне відділення поступив юнак 16 років зі скаргами на біль в правому плечовому суглобі, який виник після забою суглобу. З анамнезу відомо, що така клінічна картина спостерігалась неодноразово з раннього дитинства. Об'єктивно: суглоб збільшений в об'ємі, різко болючий при пальпації. В крові: Ер,— $3,7 \times 10^{12}$ /л; Нб — 110 г/л; Тр.— 115×10^9 /л; Л. — $6,9 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 25 мм/год.; протромбіновий індекс — 90%; час рекальцифікації — 280 хв., час згортання крові — 38 хв., фібриноген — 3,5 г/л. Який найбільш імовірний діагноз?

1. Гемофілія. *
2. Імунна коагулопатія.
3. Тромбоцитопатія.
4. Імунна тромбоцитопенія.
5. Геморагічний васкуліт.

121. Підліток 13 років який страждає на гемофілію А, після бійки в школі потрапив до лікарні. Діагностовано правобічний гемартроз колінного суглобу, позаочеревинну гематому. Що слід призначити хворому в першу чергу?

1. Свіжозаморожену плазму.*
2. Амінокапронову кислоту.
3. Відмиті тромбоцити.
4. Альбумін плацентарний.
5. Суху плазму.

122. Хвора 16 років надійшла зі скаргами на носову кровотечу, геморагічну висипку у виді петехій та п'ятен на шкірі кінцівок, передній поверхні тулуба. З анамнезу: 2 тижні тому було зроблено щеплення. В крові: Ер. — $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$; Л. — $6,7 \times 10^9/\text{л}$; Тр — $30 \times 10^9/\text{л}$; зоз. — 2%; п/я — 4%; с/я — 54%; лф. — 32%; мон. — 8%; ШОЕ — 12 мм/год. Який діагноз можна поставити?

1. Аутоімуна тромбоцитопенічна пурпура.*
2. Гострий лейкоз.
3. Геморагічний васкуліт.
4. Хвороба Рандю-Ослера.
5. Лейкемоїдна реакція.

123. Хвора 37 років відмічає часті носові кровотечі і метрорагії, періодичне утворення синців на шкірі. Почувала себе задовільно, десять днів тому, після значної носової кровотечі, підсилилась слабкість, з'явилися запаморочення і серцебиття. Бліда, на шкірі передньої поверхні тулуба, ніг і рук розповсюджені петехіальні геморагії і поодинокі екхімози. В крові: Нб — 93 г/л; Ер. — $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$; КП — 0,7; Л. — $5,3 \times 10^9/\text{л}$; Тр. — $10 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 15 мм/год. Який діагноз можна поставити?

1. Хвороба Верльгофа.*
2. Гемофілія.
3. Геморагічний васкуліт.
4. Залізодефіцитна анемія.
5. Апластична анемія.

124. Хвора 20 років була привезена до стаціонару з приводу лункової кровотечі після екстракції зуба. В крові: Ер.— $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Нб — 80 г/л, Л. — $4,0 \times 10^9/\text{л}$; зоз. — 2%; п/я — 3%; с/я — 62%; лф. — 28%; мон. — 5%; Тр. — $24 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 25 мм/ч. Яке захворювання Ви припускаєте?

1. Тромбоцитопенічну пурпуру.*
2. Гострий лейкоз.
3. Гемофілію В, кровотечу.
4. Агранулоцитоз.
5. Апластичну анемію.

125. У хворої 27 років скарги на носові кровотечі, множинні синці на шкірі передньої поверхні тулуба і кінцівок, різка загальна слабкість. В крові: Нб — 74 г/л; Ер.— $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$; рет. — 16%; Тр. — $30 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 25 мм/год. Що є найбільш ефективним в лікуванні тромбоцитопенії?

1. Спленектомія.*
2. Препарати заліза.
3. Переливання крові.
4. Цитостатики.
5. Вітамін В₁₂.

126. Хвора 28 років звернулася до дільничного терапевта. Скарги на слабкість, запаморочення, носові кровотечі, крововиливи на тулубі. Хворіє 4 місяці. Об'єктивно: стан середньої важкості. В області живота та спини крововиливи розміром 1 - 2 см різного кольору, не болючі. Периферійні лімфовузли не збільшені, з боку серця та легень патології не виявлено. Печінка та селезінка не збільшені. В крові: Нб — 80 г/л; Ер. — $2,4 \times 10^{12}/\text{л}$; КП — 0,8; рет. — 0,9%; залізо сироватки — 14,01 мкмоль/л; Л. — $4,2 \times 10^9/\text{л}$; еоз. — 2%; баз. — 0; п/я — 7%; с/я — 40%; мон. — 6%; лф. — 45%; Тр.— $47,1 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 27мм/год. Який діагноз можна поставити?

1. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.*
2. Гемолітична анемія.
3. Хронічна залізодефіцитна анемія.
4. Хронічний лімфолейкоз.
5. Гіпопластична анемія.

127. Хвора 28 років скаржиться на слабкість, запаморочення, носові кровотечі, крововиливи на тулубі. Хворіє 4 місяці. Об'єктивно: у ділянці стегон, черева, спини крововиливи розміром 1 - 2 см, різного кольору, безболісні. Периферійні лімфовузли, печінка та селезінка не збільшені. В крові:

Hb — 80г/л; Ер. — $2,4 \times 10^{12}$ /л; КП — 0,88; Л. — $4,2 \times 10^9$ /л; еоз. — 2%; п/я — 7%; с/я — 40%; лф. — 45%; мон. — 6%; Тр. — 17×10^9 ; ШОЕ — 21 мм/год. Який діагноз можна поставити?

1. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. *
2. Гемолітична анемія.
3. Хронічна залізодефіцитна анемія.
4. Хронічний лімфолейкоз.
5. Гіпопластична анемія.

128. Хвора 35 років скаржиться на рясні місячні, синці на шкірі. Об'єктивно: стан середньої важкості. Шкіра бліда з наявністю синців. Тони серця приглушені, ЧСС — 100/хв. АТ — 90/60 мм. рт. ст. Печінка та селезінка не збільшені. Hb — 90г/л, КП — 0,84, Ер. — $3,2 \times 10^{12}$ /л, рет. — 5%, Л. — $5,2 \times 10^9$ /л, с/я — 49%, лф. — 45%, мон. — 6%, Тр. — 43×10^9 /л, ШОЕ — 11 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз у хворой?

1. Тромбоцитопенія. *
2. Геморагічний васкуліт.
3. Гіпопластична анемія.
4. Гемофілія.
5. Гострий лейкоз.

129. Хворий 18 років скаржиться на різку біль у правому колінному суглобі, який збільшений у розмірі, контури згладжені, шкіра над суглобом гіперемійована, напружена. Рухи у суглобі та його пальпація різко болючі. З дитинства страждає підвищеною кровоточивістю. В загальному аналізі крові змін немає. Час згортання крові — 18 за одну хвилину. Яке захворювання у хворого?

1. Гемартроз. *
2. Гоноартрит.
3. Ревматоїдний артрит.
4. Артропатія на фоні авітамінозу С.
5. Хвороба Шенлей-Геноха.

130. Жінка 40 років поступила в клініку зі скаргами на носові та маткові кровотечі, наявність синців на шкірі, геморагічну висипку на слизових. Два тижні тому перехворіла на вірусну інфекцію. Стан хворої важкий, на шкірі тулуба і кінцівок — синці. Змін внутрішніх органів не виявлено. В крові: Ер — $2,6 \times 10^{12}$ /л; Hb — 70 г/л; Тр. — 25×10^9 /л; Л. — $6,8 \times 10^9$ /л. Лейкоцитарна формула без змін. ШОЕ — 30 мм/год. Час кровотечі за Дюке — 13 хв. Якою має бути оптимальна тактика лікування в даному випадку?

1. Глюкокортикоїди. *
2. Трансфузії еритроцитарної маси.
3. Пересадка кісткового мозку.
4. Антигемофільний глобулін.
5. Препарати вітаміну К.

131. Дівчина 18 років скаржиться на різкий біль в горлі, підвищення температури тіла до 40°C. Тиждень тому хворіла на ГРВІ, приймала анальгін та бісептол. Самопочуття короткочасно покращилось, але потім виникли вищеперераховані скарги. При огляді на слизовій ротової порожнини, некротичні виразки. В крові: Ер — $2,8 \times 10^{12}$ /л; Hb — 118 г/л; тромбоцити — 100×10^9 /л; Л. — $0,8 \times 10^9$ /л; с/я — 16%; лф. — 67%; мон. — 15%; плазматичні клітини — 2%; ШОЕ — 46мм/год. Яке лікування вважається першочерговим?

1. Глюкокортикостероїди. *
2. Цитостатики.
3. Антигістамінні.
4. Стимулятори еритропоезу.
5. Антисептики місцево.

132. Хворий, 40 років, скаржиться на слабкість, запаморочення, синці на шкірі, кровоточивість ясен, підвищення температури тіла, біль в горлі. В анамнезі: контакт з аніліновими барвниками протягом 8 років. Шкіра бліда, з численними геморагіями. Печінка та селезінка не збільшені. В кро-

ві: Ер. — $2,5 \times 10^{12}$ /л; Нь— 80 г/л; КП — 0,9; Тр. — $15,0 \times 10^9$ /л; Л. — $2,4 \times 10^9$ /л; с/я — 10%; лф. — 85%; мон. — 5%; ШОЕ — 60 мм/год. В мієлограмі: знижений вміст клітин, пригнічення паростків кровотворення. Який антибіотик протипоказаний хворому?

1. Левоміцетин.*
2. Пеніцилін.
3. Еритроміцин.
4. Цефамізін.
5. Тетрациклін.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
України
02.11.2015 № 709

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ ТА ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ ВСТУП

Сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики хвороб з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» за своєю формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини розроблений відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 р № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Залізодефіцитна анемія», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам із залізодефіцитною анемією. В уніфікованому клінічному протоколі висвітлено питання профілактики та фактори ризику дефіциту заліза, наведено алгоритм лабораторної діагностики та обґрунтованого виставлення діагнозу залізодефіцитної анемії; наведено інформацію, що покращить проведення диференційної діагностики з іншими анеміями. Також протокол містить алгоритми діагностичного пошуку імовірної причини крововтрати при верифікованому діагнозі залізодефіцитної анемії. В окремому розділі представлена інформація щодо патогенетичного лікування залізодефіцитної анемії; висвітлено питання лікування парентеральними формами препаратів заліза та питання трансфузії еритроцитів. Окремим додатком представлено інформацію для пацієнта, що буде слугувати практичним інструментом для сімейних лікарів в проведенні санітарно-просвітницьких заходів серед громади.

Викладені в уніфікованому клінічному протоколі підходи з надання медичної допомоги при залізодефіцитній анемії ґрунтуються на положеннях «Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010), UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013), WHO Global Database on Anaemia «Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005», British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2005; 2011), British Committee for Standards in Haematology «UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy» (2011) та інш., що були використані при підготовці адаптованої клінічної настанови «Залізодефіцитна анемія».

СКРОЧЕННЯ

ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
КМП	Клінічний маршрут пацієнта
ЛПМД	Локальний протокол медичної допомоги
МКХ-10	Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МОЗ України	Міністерство охорони здоров'я України
НАМН України	Національна академія медичних наук України
УКПМД	Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: Залізодефіцитна анемія

1.2. Код за МКХ-10: D50 Залізодефіцитна анемія.

1.3. Для кого призначений протокол

Протокол призначений для керівників закладів охорони здоров'я та їх заступників, лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів-терапевтів дільничних, лікарів-педіатрів дільничних, лікарів приймальної палати (відділення), лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-гастроентерологів, лікарів-гастроентерологів дитячих, лікарів-гематологів, лікарів-гематологів дитячих, лікарів-терапевтів цехової лікарської дільниці, лікарів-терапевтів підліткових, лікарів-трансфузіологів, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної та вторинної медичної допомоги пацієнтам (дорослим та дітям старше 6-ти місяців) із залізодефіцитною анемією.

1.4. Мета протоколу

Мета протоколу: забезпечити якість, ефективність та рівні можливості доступу до медичної допомоги пацієнтів на основі доказів ефективності медичних втручань; забезпечити організацію мультидисциплінарного надання медичної допомоги пацієнтам із залізодефіцитною анемією на всіх етапах надання медичної допомоги; встановити єдині вимоги щодо профілактики, діагностики та лікування пацієнтів із залізодефіцитною анемією відповідно до положень адаптованої клінічної настанови, що розроблена на підставі наявних фактичних даних; обґрунтування кадрового забезпечення та оснащення закладів охорони здоров'я для надання медичної допомоги пацієнтам із залізодефіцитною анемією (наявність фахівців, обладнання та ресурсів); визначення індикаторів якості медичної допомоги для проведення моніторингу та клінічного аудиту в закладах охорони здоров'я.

1.5. Дата складання протоколу: вересень 2015 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: вересень 2018 року.

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<http://www.dec.gov.ua>).

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, отриманими впродовж 1993–2005 рр., на анемію страждає близько 24,8% населення планети. Серед вікових груп населення анемія також розподілена нерівномірно. Так, наприклад, в світі серед дітей дошкільного віку на анемію страждає близько 47,4%. До регіонів з найбільшим поширенням анемії належать Африка (67,6%) та Південно-Східна Азія (65,5%). В східній частині Середземномор'я поширеність анемії становить 46%, в інших регіонах Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 20% (Північна та Південна Америка, Європа та Західна частина Тихого океану).

Серед вагітних жінок поширеність менша; однак, поширення анемії в регіонах має таку ж тенденцію, яка відмічається серед дітей дошкільного віку. Найбільша поширеність в Африці (57,1%) та Південно-Східній Азії (48,2%), потім у Східному Середземномор'ї (44,2%), Західній частині Тихого океану (30,7%), в регіонах Європи та Південної Америки (25% та 24,1% відповідно). В цілому, 56 400 000 вагітних жінок страждають на анемію (поширеність в світі 41,8%).

Серед невагітних жінок поширеність анемії менша, ніж у вагітних. В цілому, це близько 468 400 000 невагітних жінок, які страждають від анемії (поширеність в світі 30,2%). Найбільш поширена в Африці (47,5%) та Південно-Східній Азії (35,7%). В регіоні Східного Середземномор'я, поширеність анемії становить 32,4%, в Західній частині Тихого океану – 20,5%, в Європейському регіоні – 19% та 17,8% в Північній і Південній Америці.

Окрім того, глобальна поширеність анемії серед дітей шкільного віку становить 25,4%, серед чоловіків 12,7%, а серед людей літнього віку 23,9%.

Лева частка анемії в світі припадає на залізодефіцитну анемію.

За даними Центра медичної статистики МОЗ України поширеність анемії складала у 2013 році 1 613,4 на 100 000 населення, у 2014 – 1 515,4 на 100 000 населення, це становить 1% в структурі захворюваності. На залізодефіцитну анемію припадало 1 457,7 (90,35%) на 100 000 населення в 2013 році та 1 372,8 (90,59%) в 2014 році. Показники за 2014 рік розраховані без урахування тимчасово окупованих територій АР Крим та м. Севастополя, непідконтрольних Україні територій Донецької та Луганської областей.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Більша частина анемії представлена залізодефіцитною анемією. Ця проблема поширена у всьому світі.

Існують фактори ризику, завдяки яким можна визначити людей, у яких з великою імовірністю можна виявити залізодефіцитну анемію. Клінічно анемія проявляється при значному зниженні рівня гемоглобіну, тому переважна кількість залізодефіцитних анемії діагностуються на підставі даних лабораторного обстеження. Загальний аналіз крові з визначенням гемоглобіну, еритроцитів з еритроцитарними індексами, гематокриту, лейкоцитів з лейкограмою, тромбоцитів та швидкості осідання еритроцитів є діагностичним методом встановлення анемії, а на залізодефіцитне походження цієї анемії буде вказувати знижений рівень феритину сироватки крові.

Залізодефіцитну анемію можуть спричинити такі фактори: прихована або явна втрата крові, зменшення шлунково-кишкової абсорбції заліза або недостатнє споживання заліза. Встановлення діагнозу залізодефіцитної анемії є приводом до пошуку причини дефіциту заліза. При цьому особливу увагу слід приділити виключенню джерела кровотечі, оскільки залізодефіцитна анемія може вказувати на те, що у пацієнта існує більш серйозна прихована проблема. Залізодефіцитна анемія у вагітної жінки є загрозливим фактором перебігу вагітності і пологів, виступає детермінантою як фізичного, так психічного розвитку майбутньої дитини. Залізодефіцитна анемія у дітей перших років життя має безпосередній вплив на їх розвиток.

Залізодефіцитна анемія ефективно лікується як пероральними, так парентеральними препаратами заліза. Лікування проводиться пероральними препаратами заліза, а у разі їх непереносимості чи наявності протипоказань до їх застосування, або у разі необхідності швидко відновити запаси заліза – парентеральними препаратами заліза. В крайніх випадках і за життєвими показаннями проводиться гемотрансфузія.

Лікарі загальної практики-сімейні лікарі відіграють ключову роль у підвищенні обізнаності пацієнта, своєчасному виявленні та профілактиці залізодефіцитної анемії. Додаток «Інформація для пацієнта» має на меті полегшити санітарно-просвітницьку складову роботи лікарів.

Для забезпечення послідовності надання медичної допомоги пацієнтам із залізодефіцитною анемією у кожному закладі охорони здоров'я будуть розроблятися та впроваджуватися локальні протоколи медичної допомоги, у яких визначений клінічний маршрут пацієнта та обсяг лікувально-діагностичних заходів відповідно до матеріально-технічного та кадрового забезпечення. Взаємодія між закладами охорони здоров'я, що надають первинну, вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, визначається відповідним наказом структурного підрозділу з питань охорони здоров'я закладу місцевого самоврядування.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

3.1. Для закладів, що надають первинну медичну допомогу

3.1.1. Профілактика

Обґрунтування

Доведено, що люди, обізнані щодо метаболізму заліза, більше уваги приділяють профілактиці його дефіциту.

Необхідні дії лікаря:

А). Обов'язкові.

Серед громади проводиться санітарно-просвітницька робота щодо проблем, пов'язаних із залізодефіцитною анемією (див. пункти 4.1 – 4.4, Додаток 1).

Жінка впродовж трьох днів після діагностики вагітності направляється на проведення загального аналізу крові (гемоглобін, еритроцити, еритроцитарні індекси, гематокрит, лейкоцити, лейкограма, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів). Повторно вагітна жінка направляється на проведення загального аналізу крові (гемоглобін, еритроцити, еритроцитарні індекси, гематокрит, лейкоцити, лейкограма, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів) на 28 та 36 тижні вагітності.

Б). Бажані.

Серед пацієнтів розповсюджується інформація в друкованому вигляді щодо проблем, пов'язаних із залізодефіцитною анемією (див. Додаток 1).

3.1.2. Організація діагностично-лікувального процесу

Обґрунтування

Доведено, що існують фактори ризику, за якими можна виявити пацієнтів з залізодефіцитною анемією.

Доведено, що мультидисциплінарний підхід до пацієнта та узгоджені дії лікарів позитивно впливають на ведення пацієнта.

Необхідні дії лікаря

А). Обов'язкові.

Кожний пацієнт щороку оцінюється щодо наявності факторів ризику (див. пункт 4.2, Додаток 2). Відповідний запис робиться в первинній медичній документації.

Якщо лікар не може обґрунтувати залізодефіцитну природу анемії (наприклад при пограничних рівнях феритину, наявності супутньої патології, що впливає на рівень феритину, при невідповідності показників крові клінічній картині та ін.) у пацієнта з мікроцитарною анемією, то пацієнт направляється на консультацію до гематолога.

Лікар в рамках виконання алгоритму обстеження пацієнта з мікроцитарною анемією (див. Додаток 3) консультується зі спеціалістами в залежності від клінічної ситуації.

Форма 028/о (консультаційний висновок спеціаліста), після консультації пацієнта вноситься в первинну медичну документацію пацієнта. Спираючись на клінічну картину, беручи до уваги консультативний висновок спеціаліста та вподобання пацієнта (або осіб, які здійснюють догляд за пацієнтом) приймається зважене рішення щодо подальшого ведення пацієнта.

3.1.3. Діагностика

Обґрунтування

Доведено, що своєчасна діагностика (скарги, дані анамнезу захворювання, анамнезу життя, медикаментозний анамнез, дані фізикального та лабораторного обстеження) дозволяє якомога раніше почати лікування та уникнути ускладнень залізодефіцитної анемії.

Критерієм діагностики залізодефіцитної анемії виступає рівень гемоглобіну, мікроцитоз та знижений рівень феритину.

Необхідні дії лікаря

А). Обов'язкові.

Оцінка пацієнта на предмет наявності у нього факторів ризику (див. 4.2).

Збір анамнезу у пацієнта, у якого виявлено фактори ризику (див. пункт 4.2).

Додаткове опитування жінки (віком від менархе до менопаузи) для виявлення аномальних маткових кровотеч. При позитивній відповіді на одне з нижченаведених питань пацієнтка направляється на консультацію до гінеколога.

Чи впливає менструація на Вашу щоденну активність (роботу, заняття спортом, спілкування з родиною)?

Чи доводиться Вам міняти засоби гігієни вночі?

Чи знаходяться у виділеннях великі згустки крові (більше 1 см)?

Чи відчуваєте Ви слабкість, задишку, підвищену втомлюваність або Вам ставили коли-небудь діагноз анемії?

Проведення фізикального огляду пацієнта, за наявності у нього факторів ризику.

Направлення пацієнта на проведення загального аналізу крові з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, еритроцитарних індексів, гематокриту, лейкоцитів, лейкограми, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів з подальшим обстеженням у відповідності із Додатком 2.

Направлення на визначення феритину пацієнта, для якого встановлено діагноз мікроцитарної анемії (середній об'єм еритроцита <80 фл). Проведення подальшого обстеження у відповідності до Додатку 3.

Обов'язкове проведення діагностичного пошуку імовірного джерела кровотечі у разі встановлення діагнозу залізодефіцитної анемії (див. Додаток 4).

У разі відсутності в лабораторії автоматичного геманалізатора еритроцитарні індекси розраховуються у відповідності до Додатку 5.

Б). Бажані.

Пацієнтам з підтвердженою залізодефіцитною анемією надається інформація щодо залізодефіцитної анемії в друкованому вигляді (див. Додаток 1).

3.1.4. Лікування

Обґрунтування

Доведено, що залізодефіцитна анемія ефективно лікується препаратами заліза.

Лікування пацієнта складається з патогенетичного лікування залізодефіцитної анемії (див. пункт 4.9) та усунення причини залізодефіцитної анемії у відповідності до встановленого діагнозу.

Необхідні дії лікаря

А). Обов'язкові.

Пацієнту з підтвердженим діагнозом залізодефіцитної анемії призначається лікування препаратами заліза (див. пункт 4.9) та лікування, спрямоване на усунення причини дефіциту заліза у відповідності до встановленого діагнозу.

Всім пацієнтам з підтвердженим діагнозом залізодефіцитної анемії надаються поради щодо нормалізації раціону харчування, прийому препаратів заліза.

Наголошується на необхідності періодичних обстежень (загальний аналіз крові) з метою з'ясування реакції організму на призначене лікування; на тому, що результат лікування залежить не тільки від призначень лікаря, а і від того, як буде дотримуватися цих призначень пацієнт; на тому, щоб при появі побічних реакцій пацієнт звертався до лікаря з метою корекції лікування.

В день призначення препарату заліза пацієнт направляється також на загальний аналіз крові, який потрібно зробити після 21-го дня від початку лікування препаратом заліза.

Після 21-го дня лікування оцінюється приріст гемоглобіну. У разі приросту гемоглобіну приблизно на 20 г/л (+1 г/л/добу) реакція інтерпретується як позитивна; у разі відсутності приросту – як негативна; проміжні значення – недостатня відповідь.

У разі позитивної реакції продовжується лікування. Лікування триває впродовж 3-х місяців (6 місяців – для тяжкого ступеня анемії) після нормалізації рівня гемоглобіну. Щомісяця до нормалізації рівня гемоглобіну оцінюється загальний аналіз крові.

Після закінчення курсу лікування призначається прийом препарату заліза впродовж 3-х місяців для поповнення запасів заліза в організмі.

3.2. Для закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу

3.2.1. Профілактика

Обґрунтування

Доведено, що люди, обізнані щодо метаболізму заліза, більше уваги приділяють профілактиці його дефіциту.

Необхідні дії лікаря

А). Обов'язкові.

Жінка впродовж трьох днів після діагностики вагітності направляється на проведення загального аналізу крові з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, еритроцитарних індексів, гематокриту, лейкоцитів, лейкограми, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів. Повторно вагітна жінка направляється на проведення загального аналізу крові (гемоглобін, еритроцити, еритроцитарні індекси,

гематокрит, лейкоцити, лейкограма, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів) на 28 та 36 тижні вагітності.

У разі відсутності в лабораторії автоматичного геманалізатора еритроцитарні індекси розраховуються у відповідності до Додатку 5.

Б). Бажані.

Серед пацієнтів проводиться санітарно-просвітницька робота щодо проблем, пов'язаних із залізодефіцитною анемією (див. пункти 4.1 – 4.4, Додаток 1).

3.2.2. Організація діагностично-лікувального процесу

Обґрунтування

Доведено, що існують фактори ризику, за якими можна виявити пацієнтів з залізодефіцитною анемією.

Доведено, що мультидисциплінарний підхід до пацієнта та узгоджені дії лікарів позитивно впливають на ведення пацієнта.

Необхідні дії лікаря

А). Обов'язкові.

Пацієнт оцінюється на предмет наявності у нього факторів ризику (див. пункт 4.2). Відповідний запис робиться в первинній медичній документації.

Лікар консультує пацієнтів, направлених сімейним-лікарем. Заповнює форму 028/о (консультаційний висновок спеціаліста) і видає його на руки пацієнту.

Лікар в рамках виконання алгоритму обстеження пацієнта з мікроцитарною анемією (див. Додаток 3) консультується із спеціалістами в залежності від клінічної ситуації.

3.2.3. Діагностика

Обґрунтування

Доведено, що своєчасна діагностика (скарги, дані анамнезу захворювання, анамнезу життя, медикаментозний анамнез, дані фізикального та лабораторного обстеження) дозволяє якомога раніше почати лікування та уникнути ускладнень залізодефіцитної анемії.

Критерієм діагностики залізодефіцитної анемії виступає рівень гемоглобіну, мікроцитоз та знижений рівень феритину.

Необхідні дії лікаря

А). Обов'язкові.

Оцінка пацієнта на предмет наявності у нього факторів ризику (див. 4.2).

Збір анамнезу у пацієнта, у якого виявлено фактори ризику (див. пункт 4.2).

Проведення фізикального огляду пацієнта, за наявності у нього факторів ризику.

Направлення пацієнта на проведення загального аналізу крові з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, еритроцитарних індексів, гематокриту, лейкоцитів, лейкограми, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів з подальшим обстеженням у відповідності із Додатком 2.

Направлення на визначення феритину пацієнта, для якого встановлено діагноз мікроцитарної анемії (середній об'єм еритроцита <80 фл). Проведення подальшого обстеження у відповідності до Додатку 3.

Розрахунок еритроцитарних індексів у відповідності до Додатку 5 у разі відсутності в лабораторії автоматичного геманалізатора.

Обов'язкове проведення діагностичного пошуку імовірного джерела кровотечі у разі встановлення діагнозу залізодефіцитної анемії (див. Додаток 4).

Пацієнт, направлений закладом охорони здоров'я, що надає первинну медичну допомогу, з діагнозом або підозрою щодо залізодефіцитної анемії оцінюється на предмет повноти проведених обстежень; ті обстеження, яких не вистачає для діагностики залізодефіцитної анемії, проводяться впродовж трьох днів.

У разі відсутності в лабораторії автоматичного геманалізатора еритроцитарні індекси розраховуються у відповідності до Додатку 5.

Б). Бажані.

Пацієнтам з підтвердженою залізодефіцитною анемією надається інформація щодо проблем залізодефіцитної анемії в друкованому вигляді (див. Додаток 1).

3.2.4. Лікування

Обґрунтування

Доведено, що залізодефіцитна анемія ефективно лікується препаратами заліза.

Для лікування деяких пацієнтів слід застосовувати парентеральні форми препаратів заліза.

Необхідні дії лікаря

А). Обов'язкові.

Пацієнту з підтвердженим діагнозом залізодефіцитної анемії призначається лікування препаратами заліза (див. пункт 4.9) та лікування, спрямоване на усунення причини дефіциту заліза у відповідності до встановленого діагнозу.

При підтвердженні діагнозу залізодефіцитної анемії надаються поради щодо нормалізації раціону харчування, прийому препаратів заліза.

Наголошується на необхідності періодичних обстежень (загальний аналіз крові) з метою з'ясування реакції організму на призначене лікування; на тому, що результат лікування залежить не тільки від призначень лікаря, а і від того, як буде дотримуватися цих призначень пацієнт; на тому, щоб за появи побічних реакцій пацієнт звертався до лікаря з метою корекції лікування.

В день призначення препарату заліза пацієнт направляється на загальний аналіз крові, який потрібно зробити після 21-го дня від початку лікування препаратом заліза.

Після 21-го дня лікування оцінюється приріст гемоглобіну. У разі приросту гемоглобіну приблизно на 20 г/л (+1 г/л/добу) реакція інтерпретується як позитивна; у разі відсутності приросту – як негативна; проміжні значення – недостатня відповідь.

У разі позитивної реакції продовжується лікування. Лікування триває впродовж 3-х місяців (6 місяців – для тяжкого ступеня анемії) після нормалізації рівня гемоглобіну. Щомісяця до нормалізації рівня гемоглобіну оцінюється загальний аналіз крові.

Після закінчення курсу лікування призначається прийом препарату заліза впродовж 3-х місяців для поповнення запасів заліза в організмі.

За наявності у пацієнта протипоказань до прийому пероральних препаратів заліза розглядається питання лікування парентеральними препаратами (див. 4.9).

Для пацієнта з рівнем гемоглобіну <70 г/л або при більших рівнях (<100 г/л) у пацієнта в тяжкому стані або для того, хто важко переносить анемію (літні пацієнти, пацієнти з ураженням серцево-судинної і дихальної систем) розглядається питання проведення гемотрансфузій (див. пункт 4.9).

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Профілактика залізодефіцитної анемії

Медичні працівники в рамках санітарно-просвітницьких заходів інформують громаду про можливі причини дефіциту заліза, шляхи його втрати та необхідність споживання продуктів харчування, що містять залізо. При цьому зазначається, що залізо із продуктів тваринного походження засвоюється набагато краще, ніж залізо із продуктів рослинного походження. Звертається увага на те, що деякі продукти і напої можуть погіршувати засвоєння заліза, в той час, як інші – покращувати.

До підсилювачів всмоктування заліза відносять гемову форму (м'ясо або риба) заліза, аскорбінову кислоту (вітамін С), лимонну кислоту, фруктозу, харчові протеїни, метіонін, лізин. Навпаки, засвоєнню заліза перешкоджають дієтичні добавки з кальцієм, харчові продукти з високим вмістом кальція (молочні продукти), фітати (які містяться у зернових продуктах, бобах), поліфеноли і таніни (їх значна кількість присутня у чаї та каві).

Батькам немовлят надаються поради щодо вигодовування дітей. При цьому зазначається, що запаси заліза в організмі дитини обмежені; що коров'яче молоко містить недостатню кількість заліза. Пріоритет надається грудному вигодовуванню із своєчасним введенням прикорму. Якщо виникає потреба вигодовування дитини молочними сумішами, то потрібно звертати увагу на збагачення цих сумішей залізом.

Причини та наслідки дефіциту заліза

Дефіцит заліза виникає коли потреба в ньому перевищує абсорбцію або у випадку надмірної його втрати. Часто це обумовлено багатьма причинами. Зазвичай дефіцит заліза спостерігається у дітей в період підвищеної потреби організму в залізі, що пов'язано із прискореними темпами росту та збільшення кількості клітин еритроїдного ряду. Особливо це стосується недоношених; дітей, народжених із низькою масою тіла; дітей другого півріччя та другого року життя; дітей дошкільного віку та підлітків. Транзиторний дефіцит заліза може спостерігатися при гормональних змінах (препубертатний та пубертатний гормональний дисбаланс). Вагітність обумовлює додаткову потребу в залізі, приблизно на 1 000 мг за весь період вагітності. При грудному вигодовуванні із організму матері виводиться 1 мг заліза на добу, але загальна його втрата може зменшуватись у випадку наявності індукованої лактацією аменореї.

Втрата крові є найчастішою причиною дефіциту заліза у дорослих. Втрата кожного мілілітра крові (при рівні гемоглобіну 150 г/л) призводить до втрати близько 0,5 мг заліза. Кровотечі із шлунково-кишкового тракту є найчастішою причиною у жінок (в період постменопаузи) та чоловіків. Хоча втрата крові при менструації часто викликає залізодефіцитну анемію у жінок дітородного віку; у них часто виявляють і ураження шлунково-кишкового тракту. Серед дівчаток у період становлення менструального циклу в пубертатному періоді також можуть спостерігатися рясні і тривалі геморагічні маткові виділення. Порушення абсорбції заліза можуть бути викликані хворобами кишечника (найчастіше, целиацією), порушенням шлункової секреції (в тому числі, внаслідок прийому інгібіторів протонної помпи), а також накладенням обхідних шлунково-кишкових анастомозів. Колонізація *Helicobacter pylori* також часто поєднується із залізодефіцитною анемією, сприяє погіршенню абсорбції заліза з їжі та збільшенню його втрат. Анемія у спортсменів, які займаються видами спорту, що потребують витривалості («анемія спортсменів») поєднується із дефіцитом заліза (викликаним зменшеним споживанням заліза, порушенням його абсорбції внаслідок підвищення рівня гепсидину, кровотечами з шлунково-кишкового тракту та інтенсивного потовиділення). Причинами недостатнього надходження заліза у дітей першого року життя виступають штучне вигодовування неадаптованими молочними сумішами, вигодовування коров'ячим або козячим молоком, неповноцінне харчування матері (годувальниці).

Залізодефіцитна анемія поєднується з порушенням когнітивного розвитку дітей дошкільного віку, зниженням працездатності, когнітивними та поведінковими розладами у дорослих. Залізодефіцитна анемія у вагітних жінок поєднується з підвищеним ризиком народження дитини з низькою масою тіла, народження недоношеної дитини та захворюваннями матері. Дефіцит заліза в неанемізованих тканинах може бути причиною патологічних станів, що виникають як у дорослих, так і дітей.

4.2. Фактори ризику залізодефіцитної анемії

До першочергових факторів ризику відносяться:

- належність до групи людей, для яких характерний дефіцит заліза. До них належать: вагітні жінки (внаслідок збільшення об'єму крові), жінки дітородного віку (внаслідок втрати крові з менструаціями), вагітні та матері до 18 років, жінки, які народжували 3 і більше разів або інтервал між пологами менше року, діти в період інтенсивного збільшення росту, недоношені новонароджені та діти, які народилися з масою тіла менш ніж 2 500 г або понад 4 500 г; діти, народжені від багатоплідної вагітності і при ускладненому перебігу другої половини вагітності (гестози, фетоплацентарна недостатність, ускладнення хронічних хвороб), діти з недостатнім початковим рівнем заліза в організмі (порушення матково-плацентарного кровообігу, фетоматеринські та фетоплацентарні кровотечі, синдром фетальної трансфузії при багатоплідній вагітності, внутрішньоутробна мелена, многопліддя, глибокий і довготривалий дефіцит заліза в організмі вагітної, передчасне або пізнє клемування пневмонії, інтранатальна кровотеча внаслідок травматичних акушерських втручань або аномалій плаценти і судин пуповини);
- стани, що зменшують всмоктування заліза: хвороби кишечника, стани після оперативних втручань на шлунку та кишечнику в тому числі баріартричних, пептична виразка, інфікування *Helicobacter pylori*, хвороба Уілла, діарея, медикаменти та медичні втручання (тривале застосування антацидів, блокаторів H₂-рецепторів, інгібіторів протонної помпи, нестероїдних проти-

запальних засобів, в тому числі ацетилсаліцилової кислоти, застосування препаратів цинку чи магнію, процедури гемодіалізу);

- стани, за яких збільшуються втрати крові: рясні менструальні кровотечі, донорство, запальні процеси в кишечнику, рак товстого кишечника, колоректальна аденома, глистяні інвазії, ерозивний гастрит, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, застосування лікарських засобів, що збільшують ризик шлунково-кишкових кровотеч, наприклад нестероїдні протизапальні засоби.

До другорядних факторів ризику відносяться:

- низький соціально-економічний статус, донорство (більше двох щорічних донацій крові для жінок та більше трьох щорічних донацій крові для чоловіків), післяпологовий період, вегетаріанство.

4.3. Патогенез залізодефіцитної анемії

При патологічних процесах заліза втрачається більше, ніж поглинається, що призводить до виснаження його запасів і в подальшому до розвитку залізодефіцитної анемії. В інших випадках патогенез пов'язаний із недостатнім надходженням чи засвоєнням заліза. При цьому патогенетично виділяють прелатентну фазу дефіциту заліза (виснаження тканинних запасів заліза; показники крові в нормі; клінічні прояви відсутні), латентну (зменшення заліза в тканинах та зменшення його транспортного фонду; показники крові в нормі) і власне залізодефіцитна анемія (більш виражене виснаження тканинних резервів заліза та механізмів компенсації його дефіциту; відхилення від норми показників крові; клінічні прояви сидеропенічного синдрому та загально анемічних симптомів).

При дефіциті заліза у відповідь на гіпоксію активуються деякі фактори, що сприяють підвищенню абсорбції заліза з просвіту кишечника. До таких факторів належать: цитохром b (фактор дванадцятипалої кишки), двовалентний транспортер металів 1-го типу та феропортин.

Печінка синтезує гепсидин – гормон, що впливає на рівень заліза шляхом контролю швидкості його всмоктування та регулювання мобілізації з депо.

Активовані Янус-кінази 2-го типу та гепсидин можуть зв'язуватися безпосередньо з феропортинами і призводити до зменшення вивільнення заліза, внаслідок чого зменшується еритропоез.

Рівень гепсидину знижується під впливом гіпоксії та дії декількох білків, що залучені у еритропоез. До них належать еритропоетин, гомолог протеїну витої гастрюляції 1-го типу та високодиференційований фактор 15.

Гепсидин активується за допомогою запальних цитокінів, наприклад інтерлейкін-6, незалежно від загального рівня заліза в організмі. Вважають, що цей процес лежить в основі анемії, пов'язаних із хронічними хворобами.

4.4. Зв'язок анемії з іншими станами

У пацієнтів з анемією частіше зустрічаються наступні стани: когнітивні порушення у молодих жінок, більший ризик летальності та госпіталізацій у дорослих, підвищений ризик летальності у пацієнтів літнього віку, збільшена кількість падінь та госпіталізацій у пацієнтів літнього віку, порушення терморегуляції, дисфункція імунної системи, шлунково-кишкові розлади, інфекція *Helicobacter pylori*.

4.5. Діагностика

4.5.1. Скарги

Перебіг хвороби може бути безсимптомним. Симптоми, як правило, з'являються при тяжкому ступені залізодефіцитної анемії: загальна втома, задишка під час фізичного навантаження, дисфагія. До менш поширених симптомів належать загальна слабкість, блідість, астенизація, койлоніхії, ангулярний стоматит, глосит, мембрани стравоходу та глотки, тахікардія та серцева недостатність, головний біль, дзвін у вухах, порушення смаку.

4.5.2. Анамнез

Збираючи анамнез захворювання звертається увага на наступне: наявність мелени чи незміненої крові у випорожненнях, спотворений смак (схильність до споживання неїстівних предметів), спотворене бажання вживати лід, наявність бітурії (стан, при якому внаслідок вживання буряку виникає рожевий чи червоний колір сечі). У жінок уточнюється інформація про характер менструацій

(циклічність, тривалість, перебіг) і історію вагітностей. При зборі анамнезу дітей грудного віку звертається увага на гестаційний вік та масу тіла при народженні, характер вигодовування; дітей дошкільного віку та підлітків – на темп приросту маси тіла та зросту.

При зборі медикаментозного анамнезу з'ясовується інформація щодо медикаментів, які отримує пацієнт (антацидні препарати, блокатори H_2 -рецепторів, інгібітори протонної помпи, тривале застосування нестероїдних протизапальних засобів, тривалий прийом препаратів ацетилсаліцилової кислоти, прийом препаратів цинку чи магнію).

При зборі анамнезу життя з'ясовується інформація щодо наявності в минулому запальних хвороб кишечника, целиакії, перенесених операцій на шлунку та кишечнику, щодо наявності в сімейному анамнезі випадків, пов'язаних із порушенням згортання крові та раком товстого кишечника, щодо раціону харчування.

4.5.3. Фізикальне обстеження

Симптоми з'являються при тяжкому ступені залізодефіцитної анемії, яка триває впродовж тривалого часу. З боку шкіри відзначається блідість та недостатнє наповнення капілярів. Нігті можуть набувати ложкоподібної форми (койлоніхії). Відмічається блідість кон'юнктиви, ангулярний стоматит, атрофічний глосит. Ознаки анемії з боку серцево-судинної системи можуть проявлятися тахікардією та іншими гемодинамічними розладами. При огляді живота зосереджується увага на розмірах печінки та селезінки.

4.5.4. Лабораторна діагностика

В першу чергу всім пацієнтам, у яких виявлені фактори ризику (див. пункт 4.2) проводиться загальний аналіз крові: гемоглобін, еритроцити, еритроцитарні індекси (див. Додаток 5) та ширина розподілу еритроцитів за розміром, гематокрит, лейкоцити з лейкограмою, тромбоцити та швидкість осідання еритроцитів. При виявленні змін параметрів еритроцитів описується їх морфологія на підставі мікроскопії мазка крові. Мазок крові може бути корисним для діагностики анемії, викликаних декількома причинами.

Ступінь тяжкості анемії діагностується на підставі зниження концентрації гемоглобіну (див. Табл. 1). Цей показник відображає рівень функціонального заліза в організмі. Проте слід пам'ятати, що показник рівня гемоглобіну пізно реагує на зменшення запасів заліза. В загальному аналізі крові для залізодефіцитної анемії характерно: знижена концентрація гемоглобіну, гіпохромія, мікроцитоз, знижений гематокрит, зменшені еритроцитарні індекси (див. Додаток 5), збільшена ширина розподілу еритроцитів за розміром.

Методом вибору підтвердження залізодефіцитної природи анемії є визначення феритину сироватки крові. При проведенні диференційної діагностики анемії потрібно визначати насичення трансферину, концентрацію протопорфірину еритроцитів чи визначати розчинні рецептори трансферину.

Гематологічні показники, що свідчать на користь залізодефіцитної анемії: знижена концентрація феритину (норма для дорослих – 15–30 мкг/л; для дітей – 10–12 мкг/л), знижене насичення трансферину, збільшена концентрація протопорфірину еритроцитів, збільшена концентрація трансферину, збільшена концентрація рецепторів трансферину.

Феритин належить до гострореагуючих показників і є методом вибору порівняно з іншими методами обстеження та комбінаціями обстежень. Діагноз залізодефіцитної анемії не вважається підтвердженим, у разі відсутності даних рівня феритину. Високі рівні феритину за наявності запального процесу співвідносяться з підвищеними рівнями гострофазових показників (С-реактивний білок та $\alpha 1$ -кислий глікопротеїн) – у пацієнтів із хронічними інфекціями, запальними процесами та хворобами, що спричиняють ураження тканин та органів, збільшені рівні феритину можуть відмічатися незалежно від рівня заліза.

Визначення розчинних рецепторів трансферину може допомогти в проведенні диференційної діагностики залізодефіцитної анемії від анемії, що пов'язана із хронічними хворобами. При залізодефіцитній анемії кількість рецепторів трансферину збільшена, а при анемії, що пов'язана із хронічними хворобами, нормальна.

Після того, як лікар визначився, що причиною анемії є саме дефіцит заліза, він проводить діагностичний пошук імовірної причини анемії (див пункт 4.7, Додаток 4).

Таблиця 1

Ступінь тяжкості анемії

Вікова група	Норма	Легкий	Середній	Тяжкий
Діти 6–59 місяців	≥110	100–109	70–99	<70
Діти 5–11 років	≥115	110–114	80–109	<80
Діти 12–14 років	≥120	110–119	80–109	<80
Не вагітні жінки (старше 15 років)	≥120	110–119	80–109	<80
Вагітні жінки	≥110 (105)*	100–109 (105)*	70–99	<70
Чоловіки	≥130	110–129	80–109	<80

*Для першого та третього триместру нормою слід вважати 110 г/л, для другого –105 г/л

4.6. Диференційна діагностика

Залізодефіцитну анемію слід диференціювати з іншими мікроцитарними анеміями: таласемії, сидеробластні анемії, отруєння свинцем та анемії, що пов'язані із хронічними хворобами, мієлодиспластичний синдром, гемодилуція, дефіцит міді, глютеніна хвороба.

В складних випадках для проведення диференційної діагностики анемії використовується біопсія кісткового мозку.

4.7. Діагностичний пошук причини залізодефіцитної анемії

Якщо визначено, що анемія спричинена дефіцитом заліза, з метою проведення належного лікування слід виявити причину: неоптимальне харчування, порушення всмоктування заліза в кишечнику чи джерело крововтрати. При цьому причина залізодефіцитної анемії усувається відповідно до встановленого діагнозу, а лікування залізодефіцитної анемії проводиться відповідно до пункту 4.9.

За відсутності характерної симптоматичної картини, яка сама по собі не є достатньо інформативною для діагностики залізодефіцитної анемії, алгоритм обстеження може залежати від конкретної клінічної ситуації. Доцільність обстеження пацієнтів із тяжкою супутньою патологією або з інших причин, наприклад пацієнти старечого віку, особливо, якщо результат обстеження не буде впливати на ведення пацієнта, потрібно обговорити з пацієнтом або тими, хто доглядає за пацієнтом.

З метою виключення целиакії, як причини залізодефіцитної анемії (див. Додаток 6), в першу чергу пацієнт направляється на серологічне обстеження (антитіла до тканинної трансглутамінази чи антитіла до ендомізію; визначення антитіл до ендомізію слід проводити в тому випадку, якщо тестування на антитіла до тканинної трансглутамінази недоступне). У разі позитивного результату діагноз целиакії більш імовірний. При цьому пацієнт направляється на ендоскопічне обстеження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту з метою гістологічного підтвердження діагнозу. У разі негативного результату серологічного обстеження пацієнт обстежується у відповідності із додатком 4.

В якості джерела кровотечі слід розглядати кровотечу з шлунково-кишкового тракту, кровотечу з органів сечовивідної системи та (для жінок) крововтрати/кровотечі, пов'язані з порушенням менструального циклу.

Дослідження випорожнень на приховану кров не надає ніякої користі в з'ясуванні джерела кровотечі, оскільки є нечутливим та неспецифічним методом; в діагностичному пошуку джерела кровотечі з шлунково-кишкового тракту не застосовується.

Верхній відділ шлунково-кишкового тракту (стравохід, шлунок та дванадцятипала кишка) оглядається ендоскопом; за потреби проводиться біопсія. Ендоскопічне обстеження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту проводиться всім жінкам з анемією в постменопаузальному періоді

та всім чоловікам з анемією, якщо не було виявлено джерела кровотечі, що не пов'язане із шлунково-кишковим трактом.

Огляд нижнього відділу шлунково-кишкового тракту проводиться декількома методами: іригоскопія, ректороманоскопія, колоноскопія. При виборі методу візуалізації приймається зважене комплексне рішення з огляду на стан пацієнта, можливість його підготувати до методу діагностики, доступність відповідного методу діагностики та ін. За відсутності об'єктивних причин перевага надається колоноскопії. У вагітних перевага надається магнітно-резонансній колонографії порівняно із рентгенологічними методами діагностики; магнітно-резонансної колонографії слід уникати в першому триместрі вагітності.

Для жінок старших 60 років із залізодефіцитною анемією і без меноррагій, для чоловіків старших за 60 років із залізодефіцитною анемією, в першу чергу розглядається обстеження нижнього відділу шлунково-кишкового тракту (перевага надається колоноскопії), незалежно від симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. Тим, у кого отримано негативні результати обстеження нижнього відділу шлунково-кишкового тракту, проводиться ендоскопія верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

Пошук джерела крововтрати для хлопців віком 15–18 років проводиться так само, як і для чоловіків старших 60 років.

Загальний аналіз сечі надасть інформацію про наявність гематурії. При наявності гематурії всім пацієнтам з гематурією проводиться урологічне обстеження.

4.8. Формулювання діагнозу

В формулюванні діагнозу повинно бути зазначено:

1. Природа анемії (наприклад залізодефіцитна – у разі, якщо остання була підтверджена шляхом визначення показника вмісту феритину у сироватці крові). Якщо природа анемії не встановлена, вона потребує опису, який передбачає зазначення зміни морфології еритроцитів та позначається як «не уточнена» і потребує подальшого направлення пацієнта на консультацію до гематолога).
2. Причина анемії (наприклад аліментарного генезу чи внаслідок крововтрати). Якщо в діагнозі в якості причини вказано крововтрату, то наводиться інформація про її джерело (у разі його виявлення) або наводиться найбільш імовірне її джерело (під знаком питання), що передбачає подальше обстеження пацієнта.
3. Ступінь тяжкості анемії.
4. Наявність ускладнень, які є наслідком анемії.

Наприклад: Залізодефіцитна анемія внаслідок крововтрати з шлунково-кишкового тракту (?), тяжкого ступеня, ускладнена гіпоксичною міокардіодистрофією.

4.9. Лікування

Лікування включає виявлення і ліквідацію джерела крововтрати (окрім менструальних крововтрат).

Лікування проводиться, як правило, за допомогою препаратів заліза для перорального застосування (перевага надається препаратам двовалентного заліза). Дієтичні добавки, комплекси полівітамінів та мінералів не застосовуються для лікування залізодефіцитної анемії. Прийом пероральних форм препаратів заліза може супроводжуватися побічними реакціями, переважно з боку шлунково-кишкового тракту. Для того, щоб зменшити ступінь прояву цих побічних реакцій, слід зменшити дозу препарату – наприклад приймати таблетки 2–3 рази на тиждень. Також відмічається менший ступінь прояву побічних реакцій у разі прийому препаратів на ніч або під час їди.

Пацієнтам, яким пероральні форми препаратів заліза протипоказані, або пацієнтам, які мають виражену побічну реакцію на вживання пероральних форм препаратів заліза, призначаються парентеральні препарати заліза. Деяким пацієнтам показане внутрішньовенне введення препаратів заліза; інші пацієнти можуть самостійно зробити вибір на користь внутрішньом'язових ін'єкцій препаратів.

Парентеральні форми препаратів заліза показані при залізодефіцитній анемії, яка не відповідає на лікування пероральними препаратами. Хоча внутрішньом'язове введення препаратів заліза є

ефективним, ін'єкції є болісними, асоціюються із стійким забарвленням шкіри в місці ін'єкції і не є безпечнішим за внутрішньовенне введення. Такий спосіб введення не рекомендується, за винятком випадків, коли інші способи неможливо здійснити внаслідок об'єктивних причин, наприклад коли показане парентеральне введення препаратів заліза в умовах неможливості внутрішньовенного введення.

Доза препарату заліза призначається в перерахунку на елементарне залізо.

Підстави для розгляду доцільності внутрішньовенного введення препаратів заліза: задокументована непереносимість пероральних препаратів заліза, недотримання пацієнтом рекомендованого режиму прийому пероральних препаратів заліза, недостатня ефективність (всупереч корекції дозування, строків та частоти прийому) лікування пероральними препаратами; другий, третій триместри вагітності, післяпологовий період за наявності причин, зазначених в попередньому абзаці або для усунення загрози декомпенсації/переливання еритроцитів, наприклад у випадку пізньої діагностики та/або при анемії тяжкого ступеня; порушення абсорбції в кишечнику, наприклад внаслідок запального процесу в кишечнику; постійна втрата заліза з кров'ю, яка перевищує здатність до абсорбції; клінічна потреба в швидкому відновленні запасів заліза (наприклад оптимізація еритроїдної відповіді, попередження фізіологічної декомпенсації); хронічна хвороба нирок, отримання еритропоетинстимулюючих засобів, планове оперативне втручання.

Після 21-го дня лікування препаратами заліза проводиться оцінка загального аналізу крові: оцінюється приріст рівня гемоглобіну, який в нормі складає +1 г/л/добу лікування. Позитивна реакція на медикаментозне лікування інтерпретується при збільшенні рівня гемоглобіну приблизно на 20 г/л від початку лікування. Якщо реакція на лікування позитивна – лікування продовжується; щомісяця проводиться загальний аналіз крові; лікування триває впродовж 3-х (при тяжкому ступені – 6-ти) місяців після нормалізації гемоглобіну. В тому випадку, коли реакція інтерпретується як недостатньо ефективна, то наполегливо шукають причини недостатньої відповіді на лікування пероральними препаратами заліза (див. пункт 4.10); оцінюється ступінь дотримання призначень лікаря пацієнтом (комплаєнс), проводиться діагностичний пошук прихованого джерела кровотечі, оцінюються додаткові ускладнюючі фактори або розглядається варіант невірно виставленого діагнозу. При тяжкому ступені анемії лікування триває впродовж шести місяців. Після того, як закінчився курс лікування залізодефіцитної анемії [3 (6) місяці] з метою поповнення депо заліза в організмі препарати заліза призначаються ще впродовж 3-х місяців.

Щодо взаємодії препаратів заліза з іншими лікарськими засобами, особливостей застосування препаратів заліза у жінок в період вагітності та в період лактації, застосування у пацієнтів при недостатності функції внутрішніх органів (печінки, нирок, легень, серця), щодо особливостей застосування препаратів заліза у дітей та осіб старше 60 років додаткову інформацію можна знайти у Державному формулярі лікарських засобів. Державний формуляр лікарських засобів можна завантажити з сайту МОЗ України (www.moz.gov.ua) або з сайту Державного експертного центру МОЗ України (www.dec.gov.ua).

Трансфузія еритроцитів залишається методом лікування анемії, але не є патогенетично обґрунтованим методом лікування залізодефіцитної анемії, оскільки не поповнює спустошених запасів заліза в організмі. Цей метод є дорогим та потенційно небезпечним (біологічна безпека компонентів крові не є гарантованою), а тому може застосовуватися лише у разі виникнення станів, що **загрожують життю** пацієнта (за життєвими показаннями!). Означений метод слід застосовувати виключно у випадках необхідності надання миттєвої, цілеспрямованої допомоги пацієнтам із анемією високого ступеня тяжкості, яка загрожує функціонуванню органів-мішеней (наприклад при стенокардії, при серцевій недостатності, при значній гострій кровотечі, яку не вдається зупинити). Для пацієнтів, здорових в іншому плані, трансфузія еритроцитів асоціюється із несприятливими наслідками, в тому числі гіперволемією (спостерігається, приблизно, у 1% пацієнтів), рядом імунологічних та інфекційних загроз.

Трансфузія еритроцитів розглядається при рівні гемоглобіну <70 г/л, або при більших рівнях (<100 г/л) у пацієнтів з тяжкими симптомами, або для тих пацієнтів, хто важко переносить анемію (літні пацієнти, пацієнти з ураженням серцево-судинної і дихальної систем).

Трансфузія еритроцитів проводиться у відповідності до Інструкції з переливання крові та її компонентів. При досягненні рівня гемоглобіну >70 г/л слід розглядати припинення подальших трансфузій еритроцитів з переходом на препарати заліза. При розрахунках об'єму еритроцитів для гемотрансфузій у дітей слід керуватися наступним: гемотрансфузія еритроцитів (3 мл/кг маси тіла) підвищує концентрацію гемоглобіну приблизно на 10 г/л. Після проведення трансфузії еритроцитів завжди призначається лікування препаратами заліза для поповнення запасів заліза в організмі.

З метою прийняття зваженого рішення щодо застосування трансфузії компонентів крові потрібно враховувати наступне: загальну клінічну картину, причину, тривалість і ступінь тяжкості анемії; об'єм та швидкість крововтрати; індивідуальну фізіологічну здатність організму пацієнта компенсувати знижений вміст кисню в крові; супутню патологію пацієнта; наявність симптомів, що вказують на наявність анемічної гіпоксії (фізіологічні тригери трансфузії); стан інтраваскулярного об'єму, оскільки у разі гіповолемії рівень еритроцитів не можна достовірно визначити. Пацієнтам, які страждають на хронічну анемію без серцево-судинних порушень, переливання еритроцитів не показано, якщо показники гемоглобіну у них не нижче 80–70 г/л (гематокрит 24–21%) і анемія не веде до появи клінічних симптомів ураження органів-мішеней.

Пацієнти з нормальною серцево-судинною функцією, як правило, переносять ізволюметричне зниження концентрації гемоглобіну приблизно до 50 г/л (гематокрит – 15%) без клінічних ознак критичного зниження загального транспорту кисню. При концентрації гемоглобіну нижче 60 г/л відмічається критичне зниження транспорту кисню, що обмежується окремими системами органів, наприклад внутрішніми органами, що не розпізнається достовірно на основі загальних показників транспорту кисню і, отже, не може бути виключено. У разі зниження концентрації гемоглобіну нижче 60 г/л навіть у молодих і здорових пацієнтів можуть бути виявлені зміни електрокардіограми, можуть погіршитися когнітивна функція і пам'ять, такі пацієнти також можуть суб'єктивно відчувати втому і схильні до швидкої втомлюваності. Ці зміни є оборотними і у разі підвищення концентрації гемоглобіну до рівня вище 70 г/л або короткочасного вдихання чистого кисню.

Виходячи з клінічних спостережень та з урахуванням факторів ризику, показник гематокриту на рівні приблизно 15% (концентрація гемоглобіну 50–45 г/л) приймається як критичне граничне значення для абсолютного показання до переливання еритроцитів в якості замісної терапії. Необхідно враховувати, що у пацієнтів з гіповолемією показник гематокриту може перебувати в межах норми навіть при зниженій кількості еритроцитів, тому означений показник окремо не може використовуватися як тригер трансфузії.

Таблиця 2

Фізіологічні тригери трансфузії еритроцитів при підтримуванні нормоволемії і підтвердженій анемії

Кардіо-пульмональні симптоми: тахікардія; гіпотензія; артеріальні гіпотензія нез'ясованої етіології; задишка.
Зміни електрокардіограми, характерні для ішемії: депресія або підйом сегменту ST, що вперше виникло; порушення ритму, що вперше виникло.
Регіонарне порушення скоротливості міокарда за даними електрокардіограми, що вперше виникло
Загальні показники зниження транспорту кисню: підвищення загальної екстракції кисню > 50%; зниження споживання кисню > 10% від початкового значення; зниження насичення киснем змішаної венозної крові < 50%; падіння напруги кисню в змішаній периферичній венозній крові < 32 мм рт.ст.; зниження насичення киснем центральної венозної крові < 60%; лактатний ацидоз (лактат > 2 ммоль/л + ацидоз).

Рівень захворюваності та смертності серед тяжкохворих пацієнтів, що проходять спостереження і лікування у відділеннях інтенсивної терапії, може бути знижений в результаті застосування обмежувальної стратегії трансфузій, при якій в якості цільового показника застосовують концентрацію гемоглобіну від 70 до 90 г/л.

4.10. Основні причини недостатньої відповіді на лікування пероральними препаратами заліза

Неадекватний прийом препаратів заліза: пацієнт не приймає рекомендований йому препарат заліза; пацієнт приймає харчові добавки заліза або полівітаміни із недостатнім вмістом заліза.

Недостатня абсорбція заліза: одночасний прийом препаратів, що уповільнюють/зменшують абсорбцію заліза (наприклад чай, кава, препарати кальцію і молочні продукти, антацидні засоби, інгібітори протонної помпи; H₂-блокатори, тетрациклін), протягом 2-х годин до або після прийому препарату заліза; стан, що супроводжується запальним процесом із супутнім функціональним дефіцитом заліза; патологічні стани слизових оболонок кишечника (наприклад целиакія, хвороби кишечника, що супроводжуються запаленням його оболонок); порушення секреції кислот в шлунку (в тому числі внаслідок прийому препаратів-інгібіторів протонного насосу); наявність обхідних шлунково-кишкових анастомозів; інфікування *Helicobacter pylori*; прийом препаратів з повільним вивільненням (тобто, наявний ризик обмеженої абсорбції заліза у деяких пацієнтів).

Продовження втрати заліза або потреба в збільшенні дози, що абсорбується: наявність прихованих, не виявлених або повторних кровотеч із шлунково-кишкового тракту (наприклад при пептичних виразках, онкологічних захворюваннях, ангіодисплазіях, ураженнях тонкого кишечника, паразитарних інвазіях); наявність інших джерел постійної крововтрати (наприклад меноррагія внаслідок патології матки або спадкове порушення згортання крові, таке, як хвороба Віллербранда); наявність численних джерел постійної втрати крові (наприклад спадкова геморагічна телеангіектазія); постійне виведення заліза із сечею (наприклад гемоліз внаслідок протезування серцевих клапанів); відповідь на засоби, що стимулюють еритропоез при нирковій недостатності.

Супутні хвороби, що порушують функціонування кісткового мозку: інфекційні, запальні, онкологічні хвороби або ниркова недостатність; супутній дефіцит вітаміну B12 або фолатів; супутнє ураження кісткового мозку або пригнічення його функцій.

Помилковий діагноз або наявність більш, ніж однієї причини анемії: анемія, що пов'язана із хронічними хворобами або анемія, що пов'язана із нирковою недостатністю; гемоглобінопатія; інші причини анемії (наприклад гемоліз, мієлодиспластичний синдром, вроджена анемія, ендокринні порушення).

Часто анемія пов'язана із декількома причинами.

4.11. Ускладнення та прогноз

Анемія ускладнює серцеву недостатність та перебіг хронічної хвороби нирок. Впродовж вагітності залізодефіцитна анемія може стати причиною передчасних пологів, народження дитини з низькою масою тіла, материнської смертності, перинатальної смертності, смертності немовлят та дітей раннього віку. До рідкісних ускладнень належать: патологічний потяг до вживання в їжу неїстівних речей, наприклад крейди, койлоніхії, ангулярний стоматит, глосит.

Прогноз залежить від етіології анемії і проведеного лікування. Анемія перед оперативним втручанням (окрім оперативних втручань на серці) збільшує ризик смертності впродовж 30-ти днів після оперативного втручання.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій

Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Для закладів, що надають первинну медичну допомогу

Кадрові ресурси: лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів-терапевтів дільничних, лікарів-педіатрів дільничних, середній медичний персонал.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиця оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

Препарати двовалентного заліза, пероральні форми: заліза сульфат, заліза фумарат, заліза оксиду сахарат.

Препарати тривалентного заліза, пероральні форми: комплекс заліза (III) гідроксиду з полімальтозою.

Препарати заліза в комбінації із фолієвою кислотою: заліза фумарат + фолієва кислота, комплекс заліза (III) гідроксиду з полімальтозою + фолієва кислота, заліза сульфат + кислота фолієва.

Препарати заліза в комбінації з іншими препаратами: заліза фумарат + кислота фолієва + ціанокобаламін, заліза амонійний цитрат + кислота фолієва + ціанокобаламін, заліза фумарат + кислота фолієва + ціанокобаламін + кислота аскорбінова + цинку сульфат, заліза сульфат + кислота аскорбінова, заліза сульфат гептагідрат + кислота аскорбінова, заліза глюконат + марганцю глюконат + міді глюконат, заліза сульфат гептагідрат +D, L-серин.

5.2. Для закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу

Кадрові ресурси: лікарі приймальної палати (відділення), лікарі-терапевти, лікарі-педіатри, лікарі-акушери-гінекологи, лікарі-гастроентерологи, лікарі-гастроентерологи дитячі, лікарі-гематологи, лікарі-гематологи дитячі, лікарі-терапевти цехової лікарської дільниці, лікарі-терапевти підліткові, лікарі-трансфузіологи, середній медичний персонал, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні вторинної медичної допомоги пацієнтам (дорослим та дітям старше 6-ти місяців) із залізодефіцитною анемією.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиця оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

Препарати двовалентного заліза, пероральні форми: заліза сульфат, заліза фумарат, заліза оксиду сахарат.

Препарати тривалентного заліза, пероральні форми: комплекс заліза (III) гідроксиду з полімальтозою.

Препарати заліза, парентеральні форми: заліза декстрин, заліза карбомальтоза, заліза (III) гідроксид-сахарозний комплекс.

Препарати заліза в комбінації із фолієвою кислотою: заліза фумарат + фолієва кислота, комплекс заліза (III) гідроксиду з полімальтозою + фолієва кислота, заліза сульфат + кислота фолієва.

Препарати заліза в комбінації з іншими препаратами: заліза фумарат + кислота фолієва + ціанокобаламін, заліза амонійний цитрат + кислота фолієва + ціанокобаламін, заліза фумарат + кислота фолієва + ціанокобаламін + кислота аскорбінова + цинку сульфат, заліза сульфат + кислота аскорбінова, заліза сульфат гептагідрат + кислота аскорбінова, заліза глюконат + марганцю глюконат + міді глюконат, заліза сульфат гептагідрат +D, L-серин.

Продукти донорської крові, що можуть виготовлятися в закладах служби крові: еритроцити.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Форма 025/о – Медична карта амбулаторного хворого (Форма 025/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незале-

жно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 року за № 661/20974.

Форма 112/о – Історія розвитку дитини (Форма 112/о), затверджена наказом МОЗ України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

6.1.1. Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря локального протоколу ведення пацієнта із залізодефіцитною анемією.

6.1.2. Наявність у лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-гастроентерологів, лікарів-гастроентерологів дитячих, лікарів-гематологів, лікарів-гематологів дитячих локального протоколу ведення пацієнта із залізодефіцитною анемією.

6.1.3. Відсоток пацієнтів з діагнозом залізодефіцитної анемії, для яких отримано показники феритину.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1.А) Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря локального протоколу ведення пацієнта із залізодефіцитною анемією

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження локальних протоколів медичної допомоги (ЛПМД) у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%;

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності ЛПМД пацієнту із залізодефіцитною анемією (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем загальної практики-сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2.А) Наявність у лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-гастроентерологів, лікарів-гастроентерологів дитячих, лікарів-гематологів, лікарів-гематологів дитячих локального протоколу ведення пацієнта із залізодефіцитною анемією

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження локальних протоколів медичної допомоги (ЛПМД) у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%;

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями-терапевтами, лікарями-педіатрами, лікарями-акушерами-гінекологами, лікарями-гастроентерологами, лікарями-гастроентерологами дитячими, лікарями-гематологами, лікарями-гематологами дитячими розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів, які надають вторинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-гастроентерологів, лікарів-гастроентерологів дитячих, лікарів-гематологів, лікарів-гематологів дитячих, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-гастроентерологів, лікарів-гастроентерологів дитячих, лікарів-гематологів, лікарів-гематологів дитячих зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-гастроентерологів, лікарів-гастроентерологів дитячих, лікарів-гематологів, лікарів-гематологів дитячих зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта із залізодефіцитною анемією (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем, який надає вторинну медичну допомогу.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3.А) Відсоток пацієнтів з діагнозом залізодефіцитної анемії, для яких отримано показники феритину

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми, пов'язані зі верифікацією діагнозу залізодефіцитної анемії.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: лікар, який надає медичну допомогу пацієнтам із залізодефіцитною анемією; структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки. При наявності автоматизованої технології в ЗОЗ, в якому обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги, в яких наявна інформація щодо проведення аналізу на феритин протягом звітного періоду – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), розташованих на території обслуговування.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом залізодефіцитна анемія, встановленим протягом звітного періоду.

Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о);

Історія розвитку дитини (форма 112/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом залізодефіцитної анемії, для яких отримано показники феритину. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о);

Історія розвитку дитини (форма 112/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

В.о. директора Медичного департаменту МОЗ України

В.В. Кравченко

VIII. ДОДАТКИ

Додаток 1
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія»

Інформація для пацієнта Залізодефіцитна анемія

В більшості випадків анемія пов'язана із нестачею заліза в організмі. Найбільш частою причиною дефіциту заліза виступає крововтрата, що пов'язана із менструальним циклом у жінок. До інших причин належать кровотечі із шлунково-кишкового тракту у літніх людей. З метою пошуку джерела кровотечі пацієнтові призначається обстеження. Лікування препаратами, що містять залізо, може допомогти ліквідувати анемію. Залежно від причин анемії, можуть бути рекомендовані інші методи лікування.

Склад крові

Кров складається з рідкої частини (плазма), в якій містяться інші компоненти:

- червоні клітини крові (еритроцити) транспортують кисень до органів та тканин;
- білі клітини крові (лейкоцити) є частиною імунної системи і захищають організм від інфекції;
- тромбоцити допомагають крові згортатися, коли ми пошкоджуємо себе;
- білки та інші хімічні речовини, що виконують різні функції.

Еритроцити виробляються в кістковому мозку. Кожного дня мільйони з них надходять у кров для того, щоб посісти місце старих еритроцитів, які руйнуються. В еритроцитах міститься гемоглобін, який переносить кисень до всіх органів та тканин. Для синтезу еритроцитів потрібен здоровий кістковий мозок. Ваш раціон харчування відіграє неабияку роль у постачанні заліза та деяких вітамінів, що потрібні для синтезу еритроцитів.

Залізодефіцитна анемія – це анемія, що викликана нестачею заліза та супроводжується зменшенням кількості гемоглобіну в кожному еритроциті. Вона призводить до постачання меншої кількості кисню в організм.

Причини залізодефіцитної анемії

Нормальна збалансована дієта, як правило, містить достатню кількість заліза для потреб вашого організму. Низький рівень заліза, що призводить до анемії, може виникнути в результаті різних причин. Деякі з них більш серйозні за інші, і включають наступні:

Тяжкі менструації

Анемія, як правило, зустрічається у жінок різного віку, які мають тяжкий перебіг менструацій. Через це приблизно у однієї з 10-ти жінок в якийсь час виникає анемія. Кількість заліза, яке ви споживаєте, не може компенсувати того заліза, що втрачається з кожною менструацією. Не завжди тяжкі менструальні цикли призводять до анемії. Передусім анемія розвивається, якщо тяжкі менструальні цикли поєднуються з раціоном харчування, який містить мало заліза. Серед дівчаток у період становлення менструального циклу в пубертатному періоді також можуть спостерігатися ясні і тривалі геморагічні маткові виділення.

Вагітність

Дитина, яка розвивається внутрішньоутробно, отримує залізо з організму матері. У вагітних часто зустрічається анемія; вона частіше трапляється у тих, чий раціон харчування містить продукти з низьким вмістом заліза.

Дитячий вік

Якщо у матері був низький запас заліза в організмі впродовж вагітності, то дитина може народитися із дефіцитом заліза. Кількість заліза, що надходить з грудним молоком, не може ліквідувати дефіцит у такої дитини; велика імовірність того, що через декілька місяців така дитина буде мати залізодефіцитну анемію.

Діти, раціон харчування яких складається переважно із продуктів з малим вмістом заліза, складають групу ризику щодо розвитку залізодефіцитної анемії. Також у дітей залізодефіцитна анемія може виникати в період інтенсивного зростання.

Залізодефіцитна анемія впливає на розумовий розвиток дітей дошкільного віку, знижує працездатність та є причиною розладів поведінки.

Знижене всмоктування заліза

Деякі стани органів шлунково-кишкового тракту, наприклад целиакія, призводять до зменшеного всмоктування різних компонентів продуктів харчування, включаючи залізо.

Кровотеча з органів шлунково-кишкового тракту

Деякі стани органів шлунково-кишкового тракту можуть стати причиною кровотечі. Іноді це трапляється несподівано, наприклад при розриві судин при пептичній виразці. При цьому виникає блювання з кров'ю.

В інших випадках трапляється прихована кровотеча. Постійне виділення крові з кишечника може бути непомітним у випорожненнях. Кількість втраченого заліза може перевищувати кількість заліза, яке Ви отримуєте з продуктами харчування. Основними причинами цього можуть бути: виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, запалення товстого кишечника (коліт), запалення стравоходу (езофагіт), варикозне розширення вен, що оточують задній прохід (геморой), рак будь-якого з відділів шлунково-кишкового тракту та інші рідкісні ураження органів шлунково-кишкового тракту.

Якщо Ви маєте одну з цих проблем, то, можливо, Ви маєте й інші симптоми ураження шлунково-кишкового тракту: біль у ділянці живота, запор або діарею. Однак на ранніх стадіях розвитку цих хвороб Ви можете не мати ніяких симптоматичних проявів; анемія може бути першою ознакою хвороби. Наприклад, анемія у людини літнього віку може бути першою ознакою онкопатології кишечника.

Медикаменти

Деякі лікарські засоби можуть викликати шлунково-кишкову кровотечу без симптоматичних проявів. Найбільш поширеним прикладом може бути вживання препаратів ацетилсаліцилової кислоти. Інші нестероїдні протизапальні засоби, такі як ібупрофен, напроксен, диклофенак та інші у деяких людей можуть викликати таку побічну реакцію.

Кровотеча з органів сечовидільної системи

Невелика, але регулярна крововтрата внаслідок будь-якої хвороби нирок чи сечового міхура може бути непоміченою. В той же час вона може стати причиною втрати такої кількості крові, що може призвести до анемії.

Раціон харчування

Відсутність в раціоні харчування достатньої кількості продуктів з достатнім вмістом заліза може бути причиною залізодефіцитної анемії. Залізом багаті м'ясо, печінка, риба, зелені овочі, яйця та інші продукти харчування.

Деякі люди вживають продукти з достатнім вмістом заліза, але при додаткових умовах у них може виникати анемія. Наприклад, залізо, що надходить з продуктами харчування, не покриває потреби в залізі у дітей під час фази бурхливого зростання, у вагітних, у жінок з рясними менструаціями.

Вегетаріанська дієта іноді не містить достатньої кількості заліза.

Традиційні раціони харчування в деяких країнах містять високі рівні певних компонентів, наприклад фітатів чи поліфенолів. Так, деякі хлібо-булочні вироби можуть містити високі рівні фітатів. Чай може містити високий рівень поліфенолів. Ці речовини заважають всмоктуванню заліза з просвіту кишечника. Отже, якщо Ви споживаєте багато таких продуктів, це може призвести до дефіциту заліза. Небажано запивати їжу напоями, які погіршують засвоєння заліза. Це у першу чергу відноситься до чаю; кава також негативно впливає на всмоктування заліза, але меншою мірою.

Глистяна інвазія

Глистяна інвазія є однією з найпоширеніших причин залізодефіцитної анемії у всьому світі. Передусім це стосується людей, які мешкають в тропічних країнах. Глисти харчуються кров'ю із стінок кишечника.

Симптоми залізодефіцитної анемії

Загальні симптоми виникають через зменшене постачання кисню до організму. Вони включають: втомлюваність, загальну слабкість і задишку. Менш поширені симптоми включають: головний біль, перебої в роботі серця, зміну смаку, стоматит і дзвін у вухах (постійний шум у вухах).

Ви можете бути блідим.

Залежно від причини анемії можуть розвиватися інші симптоми.

Можливі ускладнення

Ускладнення можуть виникати при тяжкому ступені анемії. Наприклад, Ви можете мати крихкі нігті, втрачати волосся, мати прояви серцевої недостатності. Нестача заліза в організмі може бути причиною частих інфекційних хвороб.

Під час вагітності анемія підвищує ризик ускладнень як у матері, так і у дитини. До них відносяться: низька маса тіла дитини при народженні, передчасні пологи, післяпологова депресія. Низькі запаси заліза у матері можуть стати причиною анемії у дитини.

Діагностика

Загальний аналіз крові може виявити у Вас анемію. Це основний аналіз для діагностики анемії. При цьому визначається кількість еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів в одиниці об'єму крові.

Виходячи з даних цього аналізу можна обчислити середній розмір клітин крові. Також обраховується гематокрит – показник того, яка частина крові представлена еритроцитами. Окрім цього обраховується кількість гемоглобіну в еритроцитах.

Цей аналіз дає можливість виявити анемію. Також цей аналіз дає уявлення про причину анемії, але не у всіх випадках завдяки цьому аналізу можна виявити причину анемії.

Додатково може знадобитися обстеження крові на феритин. Цей аналіз проводиться з метою підтвердження залізодефіцитної природи анемії. Рівень феритину дає уяву про загальні запаси заліза в організмі; знижені показники, як правило, свідчать про недостачу заліза в організмі. Рівень феритину може бути підвищеним навіть якщо у людини є дефіцит заліза. Таке трапляється, якщо людина хворіє на інфекційну хворобу або якщо в організмі є запальний процес.

Додаткові обстеження

Дуже важливо знайти причину дефіциту заліза. У деяких людей причина може бути очевидною. Наприклад, анемія поширена серед вагітних та жінок з рясними менструаціями. В таких випадках, якщо у людини відсутня інша патологія, не потрібно проводити будь-яких інших обстежень. Проте, якщо причина дефіциту заліза не з'ясована, необхідно проводити додаткові обстеження. Кожен випадок індивідуальний. Ваш лікар оцінить клінічну ситуацію і повідомить Вас, якщо буде потреба у проведенні додаткового обстеження.

Додаткові методи обстеження включають методи, що дозволяють оглянути верхні та нижні відділи шлунково-кишкового тракту (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка, товстий кишечник) на предмет наявності джерела кровотечі. Ці дослідження можуть бути рекомендовані, навіть якщо у Вас немає симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, наприклад у літніх людей. До них відносяться: ендоскопія (стравохід, шлунок та дванадцятипала кишка), ректороманоскопія або колоноскопія (пряма кишка і товстий кишечник). Можуть бути проведені специфічні аналізи крові, наприклад при підозрі на целиакію. Іноді може виникнути потреба у проведенні біопсії, наприклад для дослідження невеликого фрагменту кишечника для діагностики целиакії; можуть досліджуватися випорожнення на наявність гельмінтів, особливо, якщо Ви перебували в тропічних країнах; можуть проводитися інші діагностичні тести, якщо причина анемії так і не була виявлена.

Лікування

Як правило, залізодефіцитна анемія успішно лікується таблетками (сиропами), що містять залізо. Якщо Ваш стан не покращується під час лікування таблетками (сиропами), що містять в складі

залізо, або якщо Ви не можете приймати ці препарати, лікар може направити Вас до стаціонару з метою лікування внутрішньовенними формами препаратів, що містять залізо.

В залежності від причини анемії можуть бути призначені й інші методи лікування.

Препарати заліза

Препарати заліза представлені таблетками, рідкими лікарськими формами (сиropи) та препаратами для ін'єкцій. Один з цих препаратів Вам призначить лікар. Тривалість лікування буде залежати від ступеня Вашої анемії. Через декілька тижнів від початку лікування загальний аналіз крові покаже наскільки успішне лікування. Якщо запивати таблетки апельсиновим соком, це може посприяти засвоєнню заліза. Після того, як рівень Вашого гемоглобіну нормалізується, потрібно продовжувати приймати препарати заліза щонайменше три місяці. Це буде сприяти поповненню запасів заліза в організмі.

У деяких людей з'являються побічні реакції на прийом препаратів заліза. До них відносяться: нудота, розлад шлунку, запор або діарея. Інформуйте лікаря, якщо у Вас з'явилися такі симптоми і заповніть «Карту-повідомлення для надання пацієнтом та/або його представником, організаціями, які представляють інтереси пацієнтів, інформації про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні», що затверджена наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року; електронну версію карти можна заповнити на сайті Державного реєстру лікарських засобів України <http://www.drlz.kiev.ua>. При цьому не припиняйте прийом препаратів заліза. Спосіб зменшення побічних реакцій на препарати заліза полягає в розподіленні добової дози лікарського засобу на декілька прийомів. Якщо через прийом препаратів у Вас виник запор – пийте більше рідини.

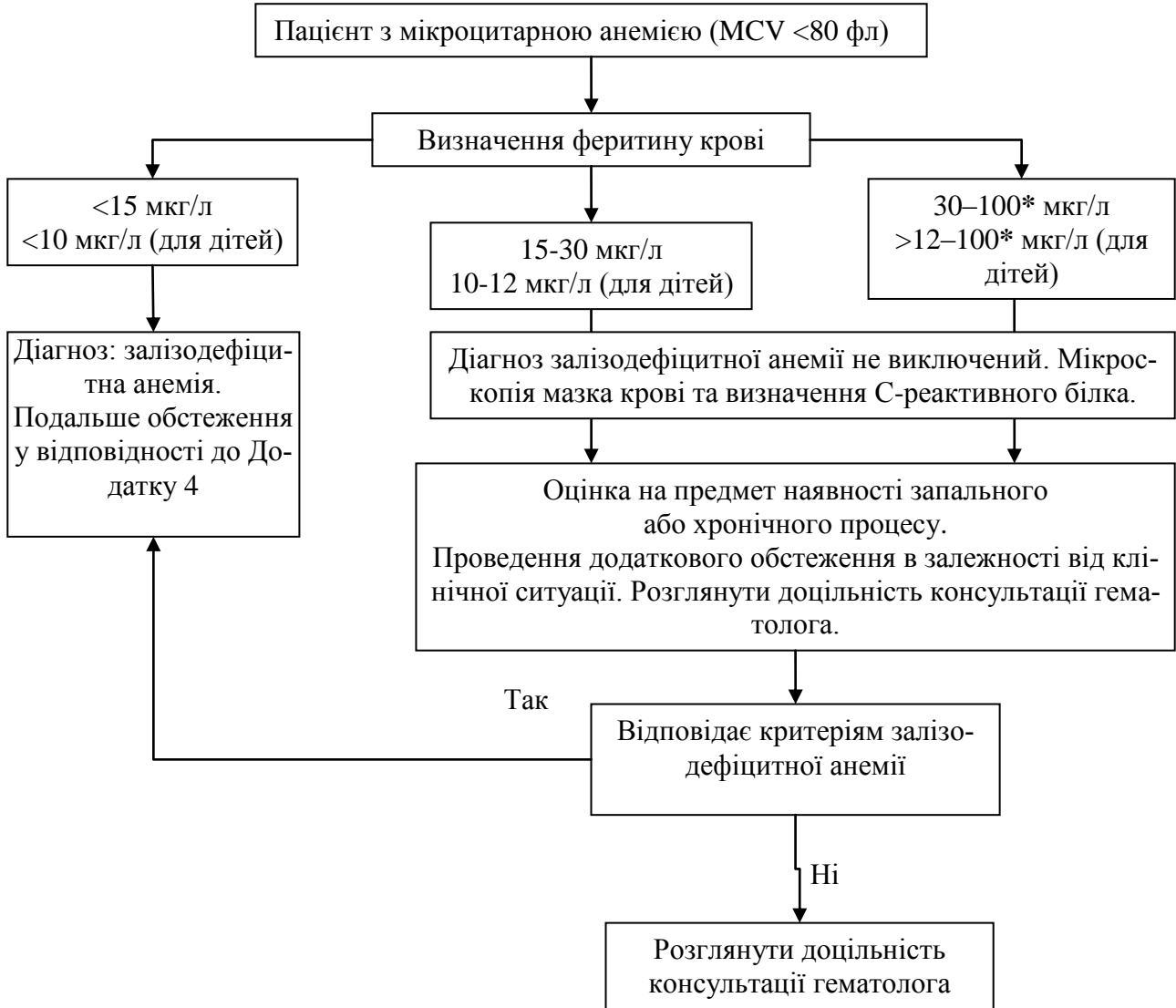
Через прийом препаратів заліза випорожнення можуть бути чорного кольору. Це нормально і при цьому немає про що турбуватися. Тим не менш бувають ситуації, коли внутрішня кровотеча також забарвлює випорожнення в чорний колір. Не забувайте зберігати препарати заліза в недоступному для дітей місці, оскільки передозування заліза може бути дуже небезпечним для дитини.

З метою забезпечення ефективності і безпечності фармакотерапії необхідно дотримуватись рекомендацій із застосування лікарських засобів, призначених лікарем, та інструкції для медичного застосування препаратів. До завершення курсу лікування слід зберігати первинну та/або вторинну упаковку лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

Алгоритм первинного обстеження пацієнта із підозрою на анемію

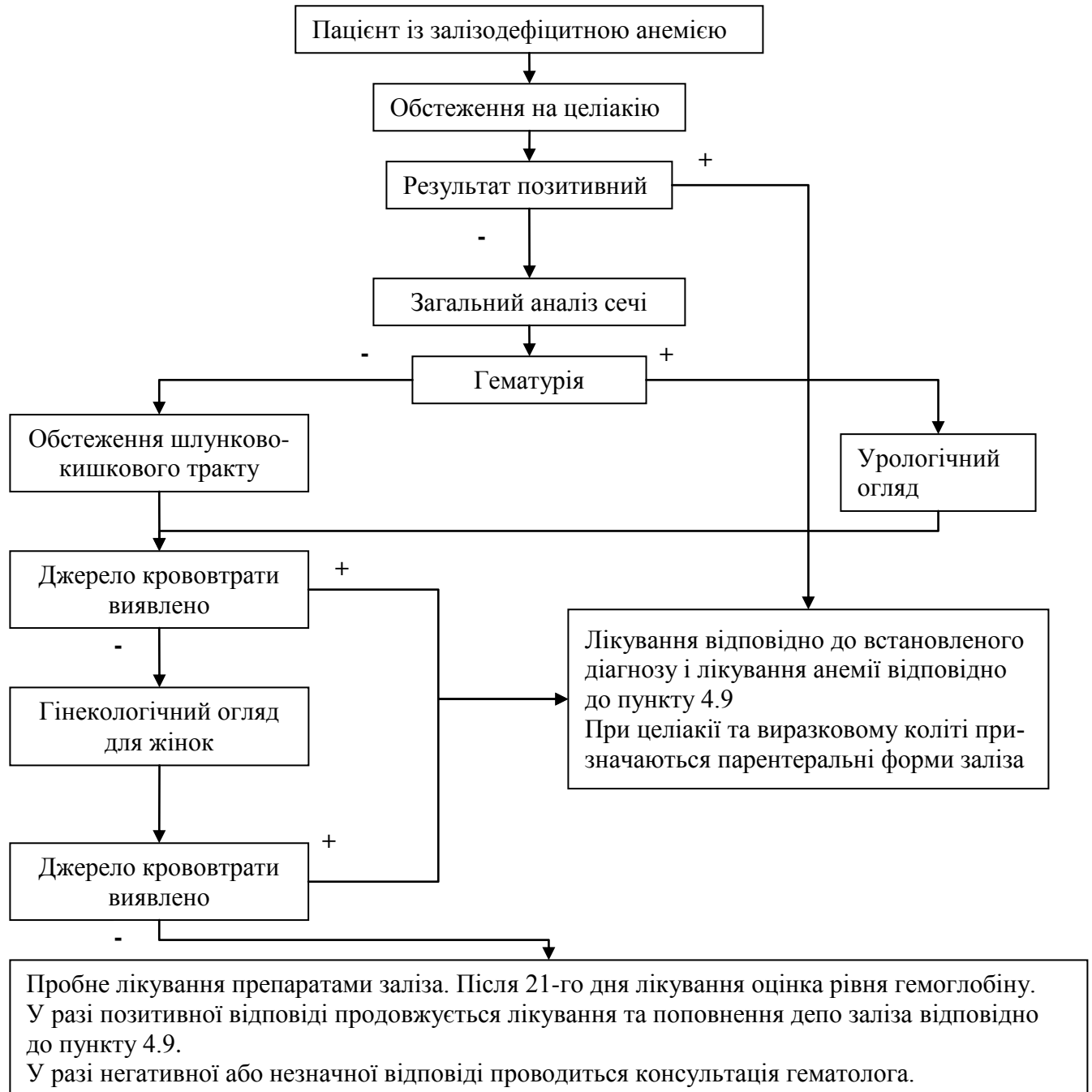


Алгоритм обстеження пацієнта з мікроцитарною анемією [середній об'єм еритроцита (MCV) <80 фл]



* При рівні феритину > 100 мкг/л та за наявності мікроцитарної анемії [середній об'єм еритроцита (MCV) <80 фл] пацієнт направляється на консультацію до гематолога

Алгоритм виявлення причини залізодефіцитної анемії



Розрахунок еритроцитарних індексів за відсутності геманалізатора

До еритроцитарних індексів відносяться: середній об'єм еритроцита (**MCV**), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (**MCH**), середня концентрація гемоглобіну в об'ємі еритроцитів (**MCHC**). За відсутності гематологічного аналізатора ці індекси можна розрахувати використовуючи дані гемоглобіну (Hb), еритроцитів (RBC) та гематокриту (Hct).

Формула розрахунку **MCV**:

$$MCV = \frac{Hct}{RBC}, \text{ де:}$$

Hct – гематокрит, виражений десятковим дробом з точністю до сотих;

RBC – кількість еритроцитів в літрі;

MCV – середній об'єм еритроцита, виражений у фемтолітрах (1 фл=10¹⁵ літра).

Так, наприклад, якщо Hct=0,36, а RBC=4,82×10¹²/л, то:

$$MCV = \frac{0,36}{4,82 \times 10^{12}} = 74,69 \times 10^{-15} / \text{л} = 74,69 \text{ фл.}$$

Отже, середній об'єм таких еритроцитів складає 74,69 фемтолітра – це мікроцитоз.

Формула розрахунку **MCH**:

$$MCH = \frac{Hb}{RBC}, \text{ де:}$$

Hb – рівень гемоглобіну (г/л), RBC – кількість еритроцитів в літрі.

Так, наприклад, якщо Hb=104 г/л, а RBC=4,82×10¹²/л, то:

$$MCH = \frac{104}{4,82 \times 10^{12}} = 21,58 \times 10^{-12} = 21,58 \text{ пікограм.}$$

Отже, середня концентрація гемоглобіну в таких еритроцитах складає 21,58 пікограм/еритроцит – це гіпохромія.

Формула розрахунку **MCHC**:

$$MCHC = \frac{Hb}{Hct}, \text{ де:}$$

Hb – гемоглобін (г/л), Hct – гематокрит.

Так, наприклад, якщо Hb =104 г/л, а Hct =0,36, то:

$$MCHC = \frac{104}{0,36} = 288,89 \text{ г/л.}$$

Отже, середня концентрація гемоглобіну в літрі таких еритроцитів складає 288,89 г/л, що свідчить на користь анемії.

В наведеному прикладі пацієнт з даними аналізу крові (Hb=104, RBC=4,82×10¹²/л, Hct=0,36) має гіпохромну мікроцитарну анемію легкого ступеня.

Обстеження на целиакію



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
4 листопада 2014 року № 808

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ), ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ

Вступ.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз» (УКПМД) за своєю формою, структурою та методичним підходом щодо використання вимог доказової медицини створено згідно методики, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України № 751 від 28.09.2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

УКПМД розроблений на основі медико-технологічного документа «Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.»

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним лімфоїдним лейкозом, підходи щодо діагностики та лікування визначено з урахуванням можливостей системи охорони здоров'я відповідно до рекомендацій клінічних настанов:

1. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines, 2008.
3. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2011.

Перелік скорочень та визначень, що застосовані в протоколі

АТ	- антитіла
АІГА	- аутоімунна гемолітична анемія
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
Спеціальні структурні підрозділи	- в даному протоколі – заклади охорони здоров'я або підрозділи закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з хронічним лімфодним лейкозом
Г-КСФ	- гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ІГХД	- імуногістохімічне дослідження
ІТП	- аутоімунна тромбоцитопенія
кг	- кілограм
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛДГ	- лактатдегідрогеназа
МКХ	- міжнародна класифікація хвороб
мг	- міліграм
мл	- мілілітр
м ²	- квадратний метр
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
ПАТ	прямий антиглобуліновий тест
ПВ	- повна відповідь
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПХТ	- поліхіміотерапія
РВД	- разова вогнищева доза
СВД	- сумарна вогнищева доза
СЗ	- стабілізація захворювання
Спеціальне протипухлинне лікування, (спеціальне лікування)	- в даному протоколі – лікування, яке направлене на пошкодження та/або знищення пухлини та передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації
УЗД	- ультразвукова діагностика
ХЛЛ	- хронічний лімфоїдний лейкоз
ХТ	- хіміотерапія
ХП	- хіміопрепарат
ЧВ	- часткова відповідь
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Хронічний лімфоїдний лейкоз

1.2. Шифр згідно з МКХ-10: С91.1

1.3. Користувачі: лікарі загальної практики - сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, лікарі, які працюють в закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги, лікарі: гематологи, онкологи, хірурги-онкологи, радіологи, лікарі з променевої терапії та інші медичні працівники, які надають медичну допомогу хворим на хронічний лімфоїдний лейкоз.

1.4. Мета: визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностика та лікування хронічного лімфоїдного лейкозу, а також медичної допомоги після закінчення спеціального протипухлинного лікування пацієнтам старше 18 років.

1.5. Дата складання протоколу: липень 2014 року.

A.1.6. Дата перегляду протоколу: липень 2017 року.

Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», 03151, м.Київ, вул.Ушинського, 40.
Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я:

<http://www.moz.gov.ua> та <http://www.dec.gov.ua/mtd/>

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Захворюваність на хронічний лімфоїдний лейкоз (ХЛЛ) за різними оцінками складає від 2,5 до 4,5 на 100 тис. населення на рік у осіб віком до 60 років. Після 60 років – до 20 на 100 тис. населення на рік. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 1455 нових підтверджених випадків ХЛЛ (774 у чоловіків, 681 у жінок). Показник захворюваності на ХЛЛ склав 3,19 випадків на 100 тис. населення, в тому числі 3,68 на 100 тис. чоловічого населення, 2,77 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХЛЛ на онкологічному обліку перебувало 8109 пацієнтів.

II. Загальна частина

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Діагностика та лікування хронічного лімфоїдного лейкозу», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним лімфоїдним лейкозом. Положення уніфікованого клінічного протоколу, побудовані на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із хронічним лімфоїдним лейкозом, координацію мультидисциплінарної медичної допомоги і охоплюють всі етапи. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення даного виду злоякісних пухлин дозволять суттєво поліпшити прогноз захворювання та зменшити витрати на медичну допомогу.

Діагноз хронічний лімфоїдний лейкоз (хронічна лімфоїдна / лейкоцитарна лейкемія) встановлюється на основі морфологічного дослідження лімфоцитів периферичної крові, наявності циркулюючих клональних В-клітин у кількості більше $5 \times 10^9/\text{л}$, що зберігається протягом більше 2 місяців, та імунофенотипування клітин периферичної крові у закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування (далі – спеціальні структурні підрозділи). У випадках прогресування захворювання, коли відсутні показання для продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування.

Лікарі загальної практики–сімейні лікарі та терапевти дільничні відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення ХЛЛ, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги. Суттєву допомогу в їх роботі надають фельдшери та медсестри.

III. Основна частина

III.1 Для закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу

1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики ХЛЛ. Водночас, є дані щодо факторів ризику розвитку ХЛЛ, які пов'язані з віком (більшість випадків ХЛЛ діагностується у людей старше 60 років) та наявністю хвороби в сімейному анамнезі.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Всіх осіб, які отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики–сімейного лікаря/дільничного терапевта, скеровувати на профілактичний огляд стосовно онкологічної патології – онкопрофогляд 1 раз на рік.

2. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти зі збільшеними лімфатичними вузлами мають бути направлені до спеціаліста – онколога, гематолога після виключення інфекційного процесу впродовж 10 днів.

Обґрунтування

Діагноз ХЛЛ встановлюється у спеціальних структурних підрозділах на підставі імунофенотипування клітин периферичної крові, може бути уточнений шляхом проведення цитологічного дослідження кісткового мозку, гістологічного висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

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

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання, які потрібно виключити перед направленням пацієнта з підозрою на ХЛЛ до гематолога.

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

2.3. Виключення інфекційного характеру процесу.

2.4. Скерувати пацієнта зі стійкими змінами показників периферичної крові, зі збільшеними лімфатичними вузлами, якщо відсутня позитивна динаміка, впродовж 10 днів до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ III.3.).

3. Лікування

Положення протоколу

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій та збільшенню тривалості життя пацієнтів з ХЛЛ.

Обґрунтування

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ХЛЛ здійснюється виключно у спеціальних структурних підрозділах.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури на ділянки збільшених лімфатичних вузлів до верифікації процесу.

3.2. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій гематолога/онколога та інших спеціалістів та надавати інформацію на основі даних адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу» та пам'ятки для пацієнта з (додаток 1).

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики - сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів, в тому числі виконання плану диспансеризації (див. підрозділ 5 підрозділу III.3.)

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, при необхідності пацієнт скеровується в заклади, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на онкологічні захворювання, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування ХЛЛ.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність, тому після проведеного лікування ХЛЛ пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики—сімейного лікаря/дільничного терапевта.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. розділ III.3).
- 4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).
- 4.3. Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 30-6/о).
- 4.4. Взаємодіяти з районним онкологом/гематологом щоквартально уточнювати списки пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмінюватись медичною інформацією про стан хворих.
- 4.5. Надавати інформацію пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, або особі, яка доглядає за пацієнтом, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини.
- 4.6. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.
- 4.7. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1). Сприяння виконанню плану диспансеризації (див. підрозділ 5 підрозділу III.3.) за призначенням лікаря, який надає спеціальну допомогу.

Бажані

Навчання навичок комунікації з пацієнтами, хворими на злоякісні новоутворення, під час курсів підвищення кваліфікації на базі онкологічного диспансеру, розробленими на основі рекомендацій психологів.

5. Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ХЛЛ до спеціального структурного підрозділу:

- 5.1. Загальний клінічний аналіз крові з формулою лейкоцитів;
- 5.2. Біохімічний аналіз крові;
- 5.4. Висновок рентгенолога, рентгенівські знімки органів грудної клітки в 2 проекціях додаються обов'язково;
- 5.5. Висновок УЗД дослідження лімфоїдних зон (див. IV.1.3).

III.2. Для закладів охорони здоров'я неонкологічного профілю, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу

1. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнт з підозрою на ХЛЛ впродовж 10 днів скеровується до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або інший – за бажанням пацієнта.

Обґрунтування

Діагноз ХЛЛ встановлюється у спеціальному структурному підрозділі на підставі імунофенотипування клітин периферичної крові, також може бути уточнений шляхом проведення цитологічного дослідження кісткового мозку, гістологічного дослідження матеріалу морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лейкоцитоз з лімфоцитозом, лімфаденопатія є патогномонічними симптомами при ХЛЛ.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 2.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).
- 2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.
- 2.3. Лабораторне дослідження крові:

- 2.3.1. Розгорнутий загальний аналіз крові;
- 2.3.2. Біохімічний аналіз крові: ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози;
- 2.3.3. Обстеження на сифіліс, вірусні гепатити, ВІЛ;
- 2.4. Інструментальні дослідження:
 - 2.4.1. ЕКГ;
 - 2.4.2. Рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях;
 - 2.4.3. УЗД лімфатичних вузлів шиї, аксиллярних, пахвинних, черевної порожнини (печінки, селезінки), малого тазу;
 - 2.4.5. Ендоскопія при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту.
- 2.5. Консультація інфекціоніста та ін. спеціалістів за показаннями.
- 2.6. При формуванні за результатами обстеження підозри на ХЛЛ (виключення інфекційного характеру процесу, відсутність позитивної динаміки та наявність В-симптомів (див. розділ IV.1.1)) – скерувати пацієнта впродовж 10 днів до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта.

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ХЛЛ здійснюється виключно у спеціальних структурних підрозділах.

Необхідні дії лікаря

- 3.1. Не призначати пацієнтам фізіотерапевтичні процедури на ділянки збільшених лімфатичних вузлів до верифікації процесу.
- 3.2. При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню ним рекомендацій гематолога/онколога та інших спеціалістів, а також проводити огляд з метою виявлення ускладнень спеціального лікування.

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у районного онколога/гематолога який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом всіх рекомендацій спеціалістів.

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, в закладах, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на онкологічні захворювання, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування ХЛЛ.

Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє більш тривалій виживаності пацієнтів з ХЛЛ.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність, тому після проведеного лікування ХЛЛ пацієнт потребує постійного нагляду районного онколога/гематолога.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 4.1. Ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).
- 4.2. Організація надання медичної допомоги пацієнтам в проміжках між курсами спеціального лікування, після завершення спеціального лікування.

Бажані

При зверненні лікаря загальної практики - сімейного лікаря/дільничного терапевта за консульта-

цією, при самотійному зверненні пацієнта або особи, яка доглядає за пацієнтом, – надавати інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високим ризиком виникнення рецидиву або іншої пухлини.

5. Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ХЛЛ до спеціального структурного підрозділу:

5.1. Загальний клінічний аналіз крові з формулою лейкоцитів;

5.2. Біохімічний аналіз крові;

5.4. Висновок рентгенолога, рентгенівські знімки органів грудної клітки в 2 проекціях додаються обов'язково;

5.5. Висновок УЗД дослідження лімфоїдних зон (див. IV.1.3).

III.3. Для закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану гематологічну/онкологічну третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу (спеціальні структурні підрозділи)

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагностика ХЛЛ полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злякисного новоутворення, яке походить з лімфоїдної тканини, та обов'язково – імунофенотипування патологічних лімфоцитів периферичної крові.

Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії.

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань до застосування спеціального лікування.

Перед початком спеціального лікування необхідно визначити прогностичні фактори з метою визначення групи ризику (див. розділ IV.1.2).

Обґрунтування

Пацієнти можуть звернутися з лімфаденопатією, системними симптомами, такими як втома, нічна пітливість та втрата ваги, або симптомами анемії або інфекції. Однак у більшості пацієнтів діагностування є випадковим при виконанні розгорнутого аналізу крові. Під час проведення клінічної оцінки повинні бути досліджені: сімейний анамнез лімфоїдних злякисних пухлин, визначення клінічної стадії і встановлення зв'язку В-симптомів і цитопенії з ХЛЛ.

Обстеження кісткового мозку не є суттєвим для діагностики ХЛЛ, але є обов'язковим для визначення повної відповіді. Біопсія лімфатичних вузлів передбачена, коли є діагностична або клінічна невизначеність щодо лімфоматозних трансформацій. КТ не є обов'язковим методом для стадіювання захворювання, а у безсимптомних пацієнтів після лікування не відіграє важливої ролі для моніторингу. Тест на визначення вагітності необхідний для уникнення тератогенного впливу спеціального лікування на плід, якщо хвора на ХЛЛ є фертильного віку.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).

1.2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

1.3. Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливість подальшого зберігання вагітності.

1.4. Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG (див. розділ IV.1.4).

1.5. Верифікація діагнозу

1.5.1 Розгорнутий загальний аналіз крові;

1.5.2. Стернальна пункція / трепанобіопсія кісткового мозку з наступним морфологічним дослідженням матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості – повторне (до трьох разів) дослідження до отримання результатів належної якості (за показаннями);

1.5.3 Імунофенотипування патологічних лімфоцитів периферичної крові та кісткового мозку (мінімальна панель для імунофенотипування повинна включати – CD19, CD5, CD23, CD79b, κ, λ, CD20, CD10, CD38).

1.6. З метою уточнення стадії злякисного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта:

1.6.1. Лабораторні дослідження:

- а) Біохімічний аналіз крові (ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози);
- б) Коагулограма;
- в) Обстеження на сифіліс, ВІЛ;
- г) Обстеження на гепатит В, С, при позитивних результатах – кількісна ПЛР і консультація інфекціоніста;
- д) Загальний аналіз сечі;
- е) Тест Кумбса – виконується при підозрі щодо розвитку аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА).

1.6.2. Інструментальні дослідження:

- а) ЕКГ / Ехо-К;
- б) Ендоскопія – при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;
- в) УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями;
- г) КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС;

1.7. При підозрі трансформації ХЛЛ:

1.7.1. Хірургічна біопсія вогнища ураження з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків для проведення диференційної діагностики.

Перелік оперативних втручань, які застосовуються для діагностики: ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органа; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.

1.7.2. КТ ший, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу з внутрішньовенним введенням контрасту.

Бажані

- 1.8. Рівень β_2 -мікроглобуліну сироватки.
- 1.9. Цитогенетичне / FISH дослідження (для виявлення хромосомних аберацій: t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p), TP53).
- 1.10. Цитофлуорометричне чи імуногістохімічне дослідження для визначення CD38;
- 1.11. Молекулярно-генетичне дослідження для встановлення мутаційного статусу IgVH.

2. Госпіталізація

Положення протоколу

До спеціального структурного підрозділу пацієнт з підозрою на ХЛЛ скеровується лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом, районним онкологом/гематологом, іншим лікарем-спеціалістом.

Обґрунтування

Запідозрений діагноз ХЛЛ потребує проведення інвазивних діагностичних процедур, спеціального лікування при відсутності протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Ознайомити пацієнта з переліком можливих втручань, очікуваними ризиками та отримати перед госпіталізацією до стаціонару Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о), погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 003/о)

2. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування ХЛЛ полягає у застосуванні хіміо-, імунотерапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, та стадії пухлини, іноді – променевої терапії.

Терапія ХЛЛ повинна починатися тільки за наявності показань для лікування (див. розділ IV.2.3.).

Пацієнти, які мають стадію А та статус «стабільного захворювання» підлягають щорічному спостереженню.

Пацієнти, які мають стадію А та аутоімунну гемолітичну анемію або ідіопатичну тромбоцитопенію повинні отримувати лікування з приводу цих ускладнень, а не протипухлинну терапію. Ви-

явлення маркерів негативного прогнозу, у тому числі 17q, при невеликій масі пухлини не є показанням до початку терапії.

Обґрунтування

Вибір лікування ХЛЛ визначається стадією захворювання, наявністю прогностичних факторів, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта.

Доведено, що у групах порівняння пацієнтів зі стабільним перебігом ХЛЛ з низьким ризиком 10-річна виживаність була однаковою як при відстроченому, так і невідкладному лікуванні.

Протипухлинна медикаментозна та променева терапія спрямована на біохімічні процеси в оболонці, цитоплазмі, органелах або генетичному апараті клітин злоякісного новоутворення. Спільною властивістю цих процесів є певний часовий порядок. Саме тому застосування лікувальних втручань упорядковане у вигляді схем з точним визначенням дози і терміну прийому кожного лікарського засобу.

Необхідні дії лікаря

3.1. Призначити спостереження / спеціальне лікування та обстеження в процесі лікування (див. розділ IV.2).

3.2. Моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

Положення протоколу

При виписуванні пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Обґрунтування

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

- а) завершення запланованого об'єму терапії;
- б) відсутність ускладнень, що потребують лікування в стаціонарі;
- в) неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

4.1. Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о).

4.2. Надати пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, інформацію про можливі віддалені побічні ефекти лікування (додаток 1), необхідність проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації.

4.3. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

5. Диспансерне спостереження

Положення протоколу

В зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти з ХЛЛ підлягають диспансеризації з плановими оглядами в спеціальному структурному підрозділі, в якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Обґрунтування

Пацієнти з ХЛЛ підлягають диспансерному спостереженню довічно.

Обстеження відповідно плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або іншої пухлини.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Забезпечити ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації.

План диспансеризації

1. Обстеження, які виконуються **безсимптомним пацієнтам до появи ознак прогресії хвороби**

1.1. Один раз на 6 місяців:

1.1.1. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів та фізикальне обстеження,

спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, розмірів печінки, селезінки.

1.1.2. Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози);

1.2. Один раз на рік:

1.2.1. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями;

1.2.2. ЕКГ / Ехо-К;

1.2.3. Рентгенографія органів грудної клітки

2. Обстеження, які виконуються за наявності ознак прогресування:

2.1. Лабораторні та інструментальні дослідження, зазначені в пункті 1 Плану диспансеризації

2.2. КТ та МРТ головного мозку призначається за наявності симптомів ураження ЦНС;

2.3. Ендоскопія призначається за наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;

3. Щорічно здійснювати оцінку стану пацієнта з точки зору вакцинації проти грипу та надати відповідні рекомендації (не пізніше, ніж за два тижні перед та не раніше, ніж через 6 місяців після хіміотерапії).

IV. Опис етапів медичної допомоги

IV.1. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики

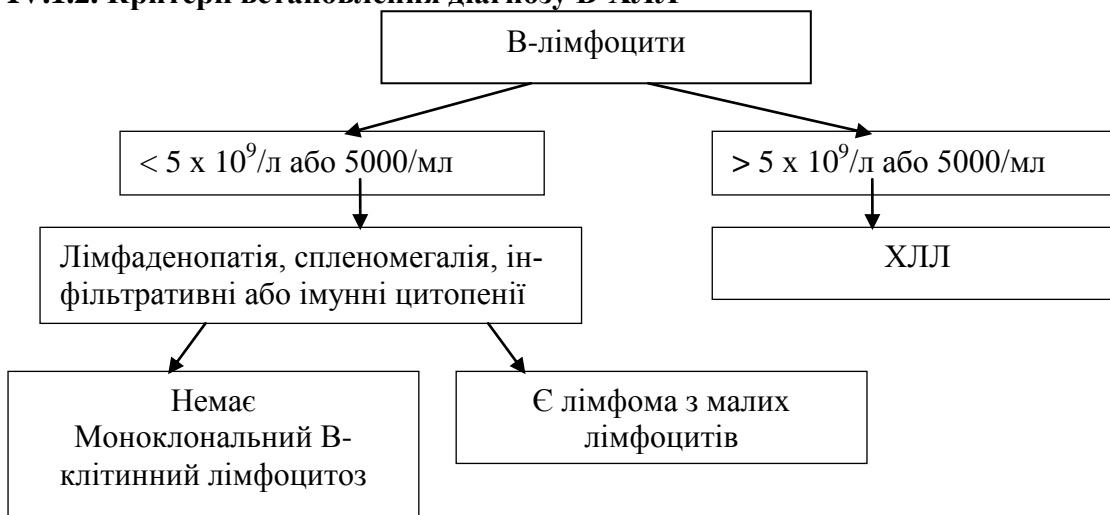
IV.1.1. Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога

- Постійний абсолютний лімфоцитоз периферичної крові (кількість лімфоцитів складає більше $5 \times 10^9/\text{л}$), не пов'язаний з визначеними причинами;
- Збільшення лімфатичних вузлів або пухлинне новоутворення без ознак інфекційного процесу;
Збільшення розмірів селезінки та печінки

СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми):

- Нічне профузне пітіння протягом 1-го місяця без ознак інфекційного процесу;
- Значна втома;
- Температура тіла вище 38°C не менше 2-х тижнів без ознак інфекційного процесу;
- Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців.

IV.1.2. Критерії встановлення діагнозу В-ХЛЛ



IV.1.3. Системи стадіювання хронічного лімфоїдного лейкозу

Система стадіювання ХЛЛ за Rai (Rai K.R. et al., 1975)

Стадія	Клінічні характеристики
0	Лімфоцитоз у периферичній крові/ кістковому мозку ізольовано

Стадія	Клінічні характеристики
I	Лімфоцитоз та лімфаденопатія
II	Лімфоцитоз та гепатомегалія та/або спленомегалія (+/- лімфаденопатія)
III	Лімфоцитоз та анемія (гемоглобін менш ніж 110 г/л) +/- лімфаденопатія, спленомегалія та/або гепатомегалія
IV	Лімфоцитоз та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менш ніж 100 Г/л) +/- анемія, лімфаденопатія, спленомегалія та/або гепатомегалія

Система стадіювання ХЛЛ за Binet (Binet et al., 1981)

Стадія	Клінічні характеристики
A	Гемоглобін більш ніж 100 г/л, тромбоцити більш ніж 100 Г/л, залучення до процесу менше 3 лімфатичних зон
B	Гемоглобін більш ніж 100 г/л, тромбоцити більш ніж 100 Г ⁹ /л, залучення до процесу більше або 3 лімфатичних зон
C	Гемоглобін менше ніж 100 г/л, або кількість тромбоцитів менш ніж 100 Г/л, або поєднання цих ознак

Система стадіювання ХЛЛ згідно з рекомендаціями Міжнародного семінару з ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 1989).

Стадії	Клінічні характеристики	Співвідношення зі стадіями за Rai та Binet
A	Відсутність анемії та тромбоцитопенії та залучення до процесу менше 3 лімфатичних зон	A(0), A(I), A(II)
B	Відсутність анемії та тромбоцитопенії та залучення до процесу більше або 3 лімфатичних зон	B(I), B(II)
C	Анемія та/або тромбоцитопенія незалежно від кількості уражених лімфатичних зон	C(III), C(IV)

В організмі людини виділяють 8 лімфоїдних зон:

1. Шийно-надключична (двостороння) включає привушний, верхньошийний, середньо- або нижньошийний, задньошийний, надключичний лімфоїдні регіони;
2. Аксилярна (двостороння);
3. Ліктьова (двостороння);
4. Медіастинальна (одностороння) включає паратрахеальний, медіастинальний лімфоїдні регіони, лімфатичні вузли кореня легені;
5. Мезентеріальна (одностороння) включає мезентеріальний, порталний, черевний, воріт селезінки лімфоїдні регіони;
6. Парааортальна (одностороння) включає парааортальний, загальний клубовий, зовнішній клубовий лімфоїдні регіони;
7. Пахова (двостороння) включає паховий, стегновий лімфоїдні регіони;
8. Підколінна (двостороння).

IV.1.4. Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність%	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	–
Здатен до нормальної діяльності,	90	Є симптоми захворювання,	1

Індекс Карновського	Активність%	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
незначні симптоми або ознаки захворювання		але ближче до нормального стану	
Нормальна активність з зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу	3
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Пацієнт помирає	0		

IV.2. Лікування ХЛЛ та оцінка відповіді на лікування

Вибір лікування ХЛЛ визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта.

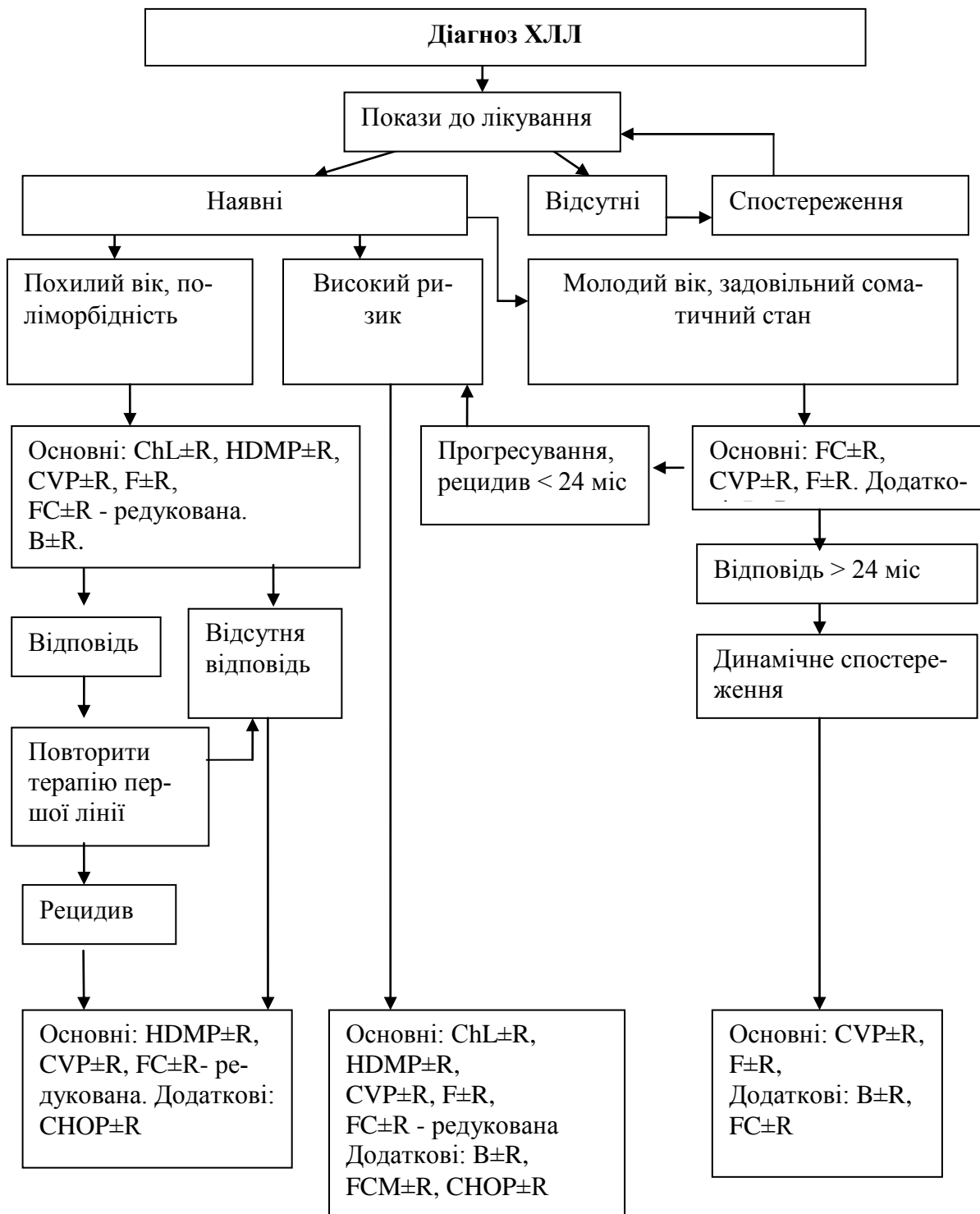
Перед призначенням лікування обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу і максимально точне визначення стадії захворювання, групи ризику.

План лікування вперше виявленого пацієнта визначається під час комісійного огляду спеціалістів: гематолога/онколога, хірурга-онколога, лікаря з променевої терапії.

IV.2.1. Фактори, що впливають на прогноз та вибір терапії пацієнтів з ХЛЛ

Пов'язані з пацієнтом:	Вік
	Стать
	Загальний стан
	Супутні захворювання, особливо кліренс креатиніну < 60 мл/хв
Пов'язані із захворюванням:	Стадія хвороби
	Ураження кісткового мозку
	Імунодефіцит/аутоімунність
	Лімфоматозна трансформація
	Біомаркери
Пов'язані з лікуванням:	Тип лікування
	Відповідь/токсичність
	Статус МЗХ.

IV.2.2. Загальний алгоритм лікування ХЛЛ



IV.2.3. Показання до початку спеціального лікування ХЛЛ – наявність одного з зазначених патологічних станів: (нумерація не відображає важливість симптомів)

1. Прогресуючий лімфоцитоз: збільшення кількості лімфоцитів >50% за 2 міс., період подвоєння кількості лімфоцитів менш ніж 6 місяців.
2. Анемія (Гб<110 г/л) та/або тромбоцитопенія (Тр<100 Г/л), що обумовлені інфільтрацією кісткового мозку патологічними лімфоцитами.
3. Загальні симптоми:

- а) Лихоманка без ознак інфекційного процесу (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ два і більше тижнів);
- б) Нічні спітніння протягом 1 місяця без ознак інфекційного процесу;
- в) Ненавмисна втрата ваги $\geq 10\%$ за 6 місяців;
- г) Значна втомлюваність, виражена слабкість, ECOG ≥ 2 .

4. Аутоімунна анемія та/або тромбоцитопенія.

5. Масивна (> 10 см у найбільшому діаметрі) або прогресуюча лімфаденопатія.

6. Масивна (> 6 см нижче лівої реберної дуги) або прогресуюча спленомегалія.

IV.2.4. Протипоказання до спеціального лікування:

- Стан за шкалою ECOG 4 бали.
- Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної та будь якої іншої системи важкого ступеню.
- Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III–IV ступеню за СТСАЕ (додаток 2)) до усунення проявів токсичності.

IV.2.5. Визначення відповіді після лікування пацієнтів

Оцінка відповіді на терапію здійснюється за критеріями Міжнародного семінару з хронічної лімфоцитарної лейкемії (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL):

Результат лікування	Критерії
Повна відповідь (ПВ)	<ul style="list-style-type: none"> – відсутність лімфаденопатії та гепатоспленомегалії; – відсутність «загальних симптомів» (втрата маси тіла, профузні нічні поти); – нормальні показники крові, а саме: кількість нейтрофілів $\geq 1,5$ Г/л, кількість тромбоцитів ≥ 100 Г/л, кількість лімфоцитів ≤ 4 Г/л, вміст гемоглобіну ≥ 110 г/л; – в мієлограмі та трепанобіоптаті кількість лімфоцитів менше 30%. Якщо в біоптаті кісткового мозку виявляються нодулярні скупчення лімфоцитів, це не суперечить критеріям повної ремісії
Часткова відповідь (ЧВ)	<ul style="list-style-type: none"> – $\geq 50\%$ зниження кількості лімфоцитів периферичної крові; – $\geq 50\%$ зменшення лімфаденопатії та/або $\geq 50\%$ зменшення розмірів селезінки та/або печінки + один з нижчевказаних критеріїв: – кількість гранулоцитів $\geq 1,5$ Г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками); – кількість тромбоцитів ≥ 100 Г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками); – вміст гемоглобіну ≥ 110 г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками)
Прогресування захворювання (ПЗ)	<ul style="list-style-type: none"> – $\geq 50\%$ збільшення в діаметрі хоча б двох лімфовузлів під час двох останніх оглядів з інтервалом в два тижні. Щонайменше один лімфовузол повинен складати ≥ 2 см в діаметрі; поява нових збільшених лімфовузлів; – $\geq 50\%$ збільшення розмірів печінки та/або селезінки; поява гепато-або спленомегалії, які раніше не визначались; – $\geq 50\%$ підвищення абсолютної кількості циркулюючих лімфоцитів (загальна кількість при цьому повинна бути не менше ніж 5 Г/л); – трансформація в більш агресивні форми захворювання (синдром Ріхтера, пролімфоцитарний лейкоз)
Стабілізація захворювання (СЗ)	Не наступило ні повної ні часткової ремісії відсутні ознаки прогресування захворювання

IV.2.6. Схеми поліхіміотерапії, які застосовуються для лікування пацієнтів з ХЛЛ

Основні схеми поліхіміотерапії

Назва схеми	Склад схеми та особливості застосування
ChL ± R	Хлорамбуцил у дозі 10/мг/день 7-14 днів Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
B ± R	Бендамустин 90мг/ м ² в/венно 1, 2 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² 1 цикл, потім з 2 циклу 500 мг/м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу В переліку основних для пацієнтів старше 70 років або пацієнтів молодше 70 років з наявною супутньою патологією
F ± R	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-5 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в 1-й день починаючи з 3-го циклу Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FC ± R	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FC ± R – редуквана	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія в день 1 Флударабін 20 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Циклофосфамід 150 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
CVP ± R	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія в день 1 Циклофосфамід 300 мг/ м ² в/венно 1-5 дні Вінкристин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
HDMP ± R	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/в в день 1 Метилпреднізолон 1г/ м ² в/в 1 - 5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

Додаткові схеми поліхіміотерапії

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії та особливості застосування
B ± R	Бендамустин 90мг/ м ² в/венно 1, 2 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² 1 цикл, потім з 2 циклу 500 мг/м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FCM ± R	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Мітоксантрон 6 мг/ м ² в/венно – день 1 Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
CHOP ± R	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія в день 1 Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкристин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5 дні

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії та особливості застосування
	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

IV.2.7. Лікування пацієнтів з вперше виявленим хронічним лімфоїдним лейкозом

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми, що застосовуються
Пацієнти будь-якого віку з поганим соматичним станом та наявністю тяжкої супутньої патології	Основні: ChL ± R; HDMP ± R; CVP ± R
Пацієнти старші 70 років або пацієнти молодші 70 років з наявною супутньою патології	Основні: ChL ± R; CVP ± R; F ± R; FC ± R редукована; B ± R
Пацієнти молодші 70 років без наявної супутньої патології	Основні: FC ± R; CVP ± R; Додаткові: F ± R ; B ± R

IV.2.8. Обсяг лікування пацієнтів з вперше виявленим ХЛЛ

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I – IV стадія	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії. • Обов'язкова оцінка відповіді після 4 курсів ПХТ. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з правилами лікування рефрактерної форми (або призначаються редуковані схеми ПХТ.

IV.2.9. Лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ

Пацієнти з рецидивною або рефрактерною формою ХЛЛ повинні бути досліджені щодо наявності аномалій TP53 до початкової і подальшої терапії. Оцінка TP53 здійснюється за допомогою цитогенетичного/FISH аналізу.

Пацієнти групи «високого ризику», це пацієнти, які мають аномалію TP53 та раніше не отримували лікування або мають рецидив, а також ті, хто має рецидив протягом 2-х років, або пацієнти, які не відповідають на терапію аналогами пуринів. Ці групи пацієнтів мають поганий прогноз при звичайній терапії та повинні бути розглянуті в контексті альтернативних методів лікування.

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми ПХТ, що застосовуються для лікування
Пацієнти з рецидивом після тривалої ремісії	Повторити терапію першої лінії
Пацієнти 70 років і старше з нетривалою відповіддю на терапію першої лінії	Основні: FC ± R - редукована; HDMP ± R; ChL ± R; F ± R; CVP± R Додаткові: B ± R;
Пацієнти молодше 70 років з нетривалою відповіддю на терапію першої лінії без супутньої патології	Основні: FC ± R; F ± R; HDMP ± R; Додаткові: B ± R; CHOP ± R; FCM ± R
Пацієнти з наявністю делеції 17q	Основні: HDMP ± R; Додаткові: CHOP ± R;
Пацієнти з наявністю аномалії TP53 та резистентні до флударабіну	HDMP ± R

IV.2.10. Обсяг лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування

I - IV стадія	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії • Обов'язкова оцінка відповіді після 4 курсів ПХТ. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рефрактерної форми або призначаються редуковані схеми ПХТ.
---------------	---

IV.3.Променева терапія

Розглянути для пацієнтів, для яких хіміо-імунотерапія неефективна або протипоказана.

Малі дози променевої терапії (РВД – 2 Гр, по 2 фракції на осередки патологічних лімфатичних вузлів) призначають при симптомах генералізованої / масивної лімфоаденопатії.

Більш високі дози (30 Гр з фракціонуванням 2 – 3 ГР) призначають при трансформованих агресивних формах хвороби або пацієнтам з TP53 аномаліями.

IV.4. Реабілітація

Реабілітація пацієнтів, які перенесли лікування з приводу ХЛЛ, направлена на позбавлення медичних, соціальних, трудових проблем. Важливою є психосоціальна та трудова реабілітація, яка може бути реалізована як індивідуальна робота с психологом, так і шляхом участі пацієнтів в діяльності волонтерських організацій, пацієнтських організацій хворих на лімфопроліферативні захворювання.

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛКПМД (КМП)) перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛКПМД (КМП).

5.1. Вимоги до закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікарі загальної практики–сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, які повинні періодично підвищувати кваліфікацію з питань діагностики та паліативної допомоги при злоякісних новоутворюваннях на короткотермінових курсах в регіональному онкологічному закладі. В сільській місцевості допомога може надаватись фельдшерами (медичними сестрами загальної практики), які мають відповідну підготовку за фахом «Медсестринство в онкології».

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вимоги до закладів охорони здоров'я, що надають вторинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікарі: гематолог, онколог. Медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, рентгенолога, лікаря-лаборанта.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Рентгенодіагностичне обладнання, ультразвуковий діагностичний апарат, електрокардіограф, лабораторне обладнання, загальноклінічне обладнання та інше відповідно до Табеля оснащення.

5.3. Вимоги до закладів охорони здоров'я, що надають третинну медичну допомогу

5.3.1. Кадрові ресурси

Лікарі: гематолог, онколог, хірург-онколог, лікар з променевої терапії. Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, анестезіолог, лікар-лаборант, патологоанатом.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення закладів охорони здоров'я, які надають медичну допомогу онкологічним хворим.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення)

1. Антинеопластичні засоби: Бендамустин, Вінкристин, Мітоксантрон, Флударабін, Хлорамбуцил, Циклофосфамід.

3. Глюкокортикоїди: Дексаметазон, Метилпреднізолон, Преднізолон.
4. Імуносупресори: Мікофенолова кислота, Ритуксимаб, Циклоспорин.
5. Імуноглобуліни: Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення.
6. Колонієстимулюючі фактори: Ленограстим, Філграстим.
7. Антианемічні засоби: Дарбепоедин альфа, Еритропоедин.
8. Продукти донорської крові (які можуть виготовлятися в закладах служби крові): Еритроцити, Тромбоцити, Компоненти крові вірусінактивовані, Плазма свіжозаморожена.
9. Кровозамінники та перфузійні розчини: Глюкоза, Кальцію глюконат, Магнію сульфат, Манітол, Натрію гідрокарбонат, Натрію хлорид, Розчин альбуміну людини.
10. Протиблювотні засоби та засоби, що усувають нудоту: Апрепітант, Ондансетрон, Тропісетрон.
11. Анальгетичні засоби – опіоїди: Морфін, Кодеїн, Морфін + наркотин + папаверин + кодеїн + тебаїн, Тримеперидин, Фентаніл, Парацетамол + дицикловерин + декстропропаксифен, Бупренорфін, Буторфанол, Налбуфін, Трамадол, Трамадол + Парацетамол.
12. Неопіоїдні анальгетики (інші анальгетики та антипіретики): Кислота ацетилсаліцилова, Ацетилсаліцилат лізину, Кислота ацетилсаліцилова + парацетамол + кофеїн, Метамізол натрію, Метамізол натрію + дифенгідрамін, Метамізол натрію + кофеїн-бензоат натрію, Метамізол натрію + парацетамол + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн, Парацетамол, Парацетамол + ібупрофен, Парацетамол + дицикловерин, Парацетамол + диклофенак, Парацетамол + декстрометорфан, Нефопам.
13. Антитромботичні засоби: Гепарин, Далтепарин, Еноксапарин, Надропарин.
14. Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп в терапії супроводу: Алопуринол, Ацикловір, Бензидамін, Валцикловір, Вориконазол, Ганцикловір, Гіалуронідаза, Диметилсульфоксид, Дифенгідрамін, Допамін, Дротаверин, Ітраконазол, Каспофунгін, Клемастин, Лактулоза, Лоперамід, Макрогол, Метоклопрамід, Натрію пікосульфат, Октреотид, Платифілін, Повідон-йод, Позаконазол, Флуконазол, Фуросемід, Хлоропірамін, Ципрофлоксацин.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів

- 6.1. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злякисними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин;
- 6.2. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з ХЛЛ;
- 6.3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
- 6.4. Відсоток випадків ХЛЛ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
- 6.5. Вживаність пацієнтів з ХЛЛ.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1. А) Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злякисними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) на первинному рівні охорони здоров'я регіону. Якість медичної допомоги пацієнтам зі злякисними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2014 р. – 90 %;

2015 р. та подальший період – 100 %.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника на наводиться у відсотках.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем загальної практики - сімейним лікарем/дільничним терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2. А) Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з ХЛЛ.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги хворим на ХЛЛ, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2014 рік – 90%

2015 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються закладами спеціалізованої допомоги, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

- в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.
- г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника на наводиться у відсотках.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з ХЛЛ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги хворим на ХЛЛ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ХЛЛ.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3.А) Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих хворих, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики - сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) протягом звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду хворого, а також наявність або відсутність повторних загострень захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар загальної практики - сімейний лікар/дільничий терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги) має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий та перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: лікар загальної практики - сімейний лікар/дільничий терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки. При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о), затвердженій наказом МОЗ України № 110 від 14 лютого 2012 року «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування» (далі - форма № 025/о) або Реєст-

раційній карті хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о), затвердженої наказом МОЗ України № 302 від 27 грудня 1999 року «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в поліклініках (амбулаторіях)» (далі - форма № 030-6/о) – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничим терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого, (форма № 025/о, форма № 030-6/о).

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничих терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини), з ХЛЛ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з ХЛЛ. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о);

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з ХЛЛ, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о), вкладний листок № 2 "Щорічний епікриз на диспансерного хворого"). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.4.А) Відсоток випадків ХЛЛ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), який надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ХЛЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ХЛЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.5.А) Вживаність пацієнтів з ХЛЛ.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією хворих. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан хворих, що перебувають на онкологічному обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки, слід зважати на загально недостатню кількість хворих для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності хворих на ХЛЛ, встановлені в 2000-2005 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України №11 "Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби" (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_11/pdf/6_13_surv_tbl.pdf). Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), який надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Показник відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан хворого менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуруються.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість хворих на ХЛЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість хворих на ХЛЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є:
Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-б/о).
е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

Директор Департаменту медичної допомоги МОЗ України

С. Хотіна

Додаток 1
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Хронічний лімфоїдний
лейкоз»

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ІЗ ХРОНІЧНИМ ЛІМФОЇДНИМ ЛЕЙКОЗОМ

Діагноз хронічний лімфоїдний лейкоз встановлюється на підставі результатів імунофенотипування клітин периферичної крові, дослідження кісткового мозку, біопсії лімфатичного вузла. За даними цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень визначається прогноз захворювання. Тому ці обстеження необхідні для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

Мета лікування – отримання максимального ефекту від терапії при мінімумі побічних явищ та збереженні високої якості життя пацієнтів.

Необхідно пам'ятати, що план лікування визначає Ваш лікар з урахуванням групи ризику і загального стану!

Що повинен знати пацієнт, який отримує протипухлинну терапію

Що таке хіміотерапія?

Хіміотерапія – лікування лікарськими засобами, які мають протипухлинну дію, з метою знищення злоякісних пухлинних клітин в організмі. Хіміотерапевтичні препарати впливають на різні фази клітинного циклу, що призводить до загибелі клітини новоутворення. Але, одночасно токсична дія хіміопрепаратів негативно впливає і на здорові органи і тканини організму

Які ускладнення можуть виникнути під час проведення терапії?

Нудота і блювання – найбільш часті ускладнення, що обумовлені поєднанням дій пухлинної інтоксикації та хіміопрепарату на блювотний центр в головному мозку, а також безпосередньою дією на слизову оболонку шлунку. Ступінь прояву залежить від препарату, який застосовується, індивідуальної реакції пацієнта і коливається від незначної, тимчасової до постійної нудоти з частим блюванням.

Оскільки всі клітини організму, які швидко діляться, особливо клітини слизової оболонки ротової порожнини, уразливі до дії хіміопрепаратів, проведення хіміотерапії може призвести до розвитку локальної інфекції, утворення **ерозій і виразок** у ротовій порожнині.

В основі розвитку **кишкової дисфункції** лежить той же механізм ураження слизової оболонки. Клінічними ознаками кишкової дисфункції є біль в животі, який значно посилюється після прийому їжі, часті рідкі випорожнення з домішками слизу, у важких випадках – з кров'ю. Про появу всіх небажаних явищ необхідно повідомити Вашого лікуючого лікаря, який призначить терапію з метою запобігання або значного зменшення побічної дії хіміотерапевтичних препаратів.

Особливості харчування під час проведення протипухлинного лікування:

1. Під час кожного прийому їжі намагайтеся їсти поволі, щоб не виникало відчуття переповнення шлунку, їжте помалу протягом всього дня.
2. Намагайтеся їсти тільки м'яку їжу, бажано кімнатної температури.
3. Надавайте перевагу термічно обробленій їжі.
4. Уникайте солодкої, жирної, гострої або дуже солоної їжі.
5. Ретельно пережовуйте їжу для поліпшення травлення.
6. Випивайте не менше 2 літрів рідини на день (негазована вода, морси, узвари, компоти), рідину пийте невеликими ковтками.

7. Ретельно дотримуйтеся гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі)

8. Зубна щітка має бути м'якою, при тяжкому ураженні слизової оболонки роту використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.

9. Якщо вранці Вас турбує нудота, ще до того, як встати з ліжка, слід з'їсти трохи печива або шматочок хліба.

10. При сильній нудоті зробіть декілька глибоких вдихів, дихайте поволі, можна випити прохолодний освітлений несолодкий фруктовий сік або негазовану воду, в період найбільш сильної нудоти намагайтесь заснути.

11. Після їжі не лягайте одразу в ліжку, а посидьте в кріслі не менше двох годин.

12. Намагайтесь відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтесь з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.

13. Протягом 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте прийому їжі та рідини.

14. При виникненні нудоти або блювання, особливо протягом 24–48 годин після чергового введення протипухлинних препаратів, повідомляйте про це лікуючого лікаря і виконуйте дані ним рекомендації.

Алопеція (облисіння) – часта побічна дія протипухлинної терапії. В деяких випадках може зменшитися тільки щільність волоссяного покриву, в інших відбувається повна втрата волосся. Проте, після закінчення хіміотерапії через деякий час волосся повністю відновлюється. Під час проведення протипухлинного лікування рекомендується:

1. Користуватися шампунями для сухого і пошкодженого волосся.

2. Розчісуватись м'якою щіткою.

3. Коротко стригтись.

4. Носити головні убори.

Слабкість і анемія. Зменшення кількості еритроцитів в крові під час лікування обумовлене ураженням кісткового мозку патологічними клітинами та токсичною дією хіміопрепаратів. Це призводить до розвитку анемії, що супроводжується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, запамороченням, частим серцебиттям і диханням. Крім того, причиною слабкості може бути масивний розпад пухлинних клітин на фоні хіміотерапії. Обов'язково повідомляйте лікуючого лікаря про розвиток зазначених явищ.

Інфекції. В результаті побічної дії хіміопрепаратів підвищується сприйнятливність організму до інфекцій. Причиною більшості інфекційних ускладнень при хіміотерапії можуть стати бактерії, які знаходяться на шкірі, в ротовій порожнині, в шлунково-кишковому тракті, в області статевих органів та, зазвичай, нешкідливі для організму. Іноді інфекційні ускладнення можуть розвинути навіть при ретельному дотриманні особистої гігієни. Про всі випадки підвищення температури, навіть незначного, необхідно повідомляти Вашого лікаря, оскільки може виникнути необхідність призначення антибактеріальної терапії.

Геморагічні ускладнення і кровоточивість. Зниження кількості тромбоцитів підвищує ризик кровотеч, навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова або ясна кровотеча. При появі кровохаркання, блювоти «кавовою гущею» і випорожнень чорного кольору необхідно терміново повідомити Вашого лікаря.

Пригнічення кровотворення. Найчастіше пригнічення кровотворення спостерігається через 7–14 днів після закінчення курсу хіміотерапії. В цей час необхідно дотримуватись ізольованого режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватись тільки термічно обробленою їжею.

Вплив на статеву систему. Хіміотерапія може мати негативний вплив на статеві органи і їх функцію як у чоловіків, так і у жінок. Вірогідність безпліддя слід обговорити з лікуючим лікарем ще до початку лікування. Термін відновлення репродуктивної функції залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, кількості курсів хіміотерапії, а також віку пацієнта та його загального стану.

У чоловіків в результаті хіміотерапії може зменшитися кількість статевих клітин (сперматозоїдів), знизитися їх рухливість, що може стати причиною тимчасового або тривалого безпліддя. Чоловіки, яким проводиться хіміотерапія, повинні користуватися ефективними контрацептивними засобами, оскільки деякі протипухлинні препарати викликають генетичні порушення в зародкових клітинах. Обговоріть з лікарем, коли після завершення лікування можна припинити застосовувати контрацептиви.

У жінок протипухлинні лікарські препарати можуть викликати порушення функції яєчників і призвести до гормональної перебудови організму. В результаті у багатьох жінок виникають порушення менструального циклу, іноді менструації взагалі припиняються, можуть з'явитись симптоми, схожі на прояви клімаксу: «припливи», відчуття жару, свербіння і сухість в області статевих органів. Для запобігання таких ускладнень застосовують спеціальні лікарські засоби. Рекомендується носити тільки бавовняну білизну, яка не перешкоджає вільній циркуляції повітря, та не носити тісну білизну або брюки.. Оскільки хіміопрепарати можуть викликати розвиток вроджених вад плоду, під час хіміотерапії небажане настання вагітності, жінкам дітородного віку необхідно застосовувати ефективні контрацептивні засоби. Якщо вагітність наступила ще до встановлення діагнозу, в деяких випадках початок лікування відкладають до пологів. При необхідності проведення хіміотерапії в період вагітності, лікування починають, як правило, після 12-го тижня вагітності, коли ризик розвитку вроджених вад у плода знижується. Іноді необхідне штучне переривання вагітності.

Грипоподібний синдром характерний при застосуванні моноклональних антитіл. Проявляється підвищенням температури, ознобом, головним болем, ломотою у всьому тілі. При появі будь-яких з вищевказаних симптомів під час проведення лікування повідомляйте про це Вашого лікаря. Пам'ятайте: грипоподібний синдром зустрічається, як правило, тільки при перших введеннях хіміопрепарату, при наступних введеннях більшість пацієнтів переносять лікування добре.

Пам'ятайте, що Ви отримуєте ефективне лікування, здатне повністю знищити пухлинні клітини, а ускладнення, пов'язані з лікуванням, тимчасові. Сучасна медицина досягла значних успіхів в профілактиці і лікуванні більшості важких ускладнень, пов'язаних з небажаною побічною дією протипухлинних лікарських препаратів.

Про всі небажані прояви обов'язково повідомляйте Вашого лікаря!

З метою забезпечення ефективності і безпечності фармакотерапії необхідно дотримуватись рекомендацій із застосування лікарських засобів, призначених лікарем, та інструкції для медичного застосування препаратів. До завершення курсу лікування слід зберігати первинну та/або вторинну упаковку лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

Додаток 2

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз»

Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування (СТСАЕ)

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Гемоглобін, г/л	< НМН-100 г/л	80-100 г/л	65-80 г/л	<65 г/л
Лейкоцити 10 ⁹ /л	< НМН – 3,0 x10 ⁹	2,0-2,9 x10 ⁹	1,0-1,9 x10 ⁹	< 1,0 x10 ⁹
Гранулоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 1,5 x10 ⁹	1,0-1,4 x10 ⁹	0,5-0,9 x10 ⁹	< 0,5 x10 ⁹
Тромбоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 75 x10 ⁹	50-74 x10 ⁹	25-49 x10 ⁹	< 25 x10 ⁹
Білірубін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3,0 x ВМН	>3,0 – 10 x ВМН	> 10,0 x ВМН
Лужна фосфатаза	>ВМН -2.5xВМН	>2.5 -5 x ВМН	>5 -20,0 x ВМН	> 20,0 x ВМН
АСТ, АЛТ	>ВМН -2.5xВМН	>2,5 -5,0 xВМН	>5,0 - 20,0 xВМН	> 20,0 ВМН
Діарея	2-3 епізоди випорожнення на добу	4-6 епізодів на добу, або випорожнення декілька раз у ночі	7-9 епізодів на добу, нетримання, синдром мальадсорбції	10 разів і більше на добу, кров'яна діарея, дегідратація, потребує в/в введення рідини
Нудота	Вживає помірну кількість їжі	Кількість їжі значно зменшена	Практично не вживає їжу	-
Блювота	1 раз на добу	2-5 разів на добу	6-10 разів на добу	>10 разів на добу
Мукозит/стоматит	Сверблячка, печія, еритема	Еритема, виразки, прийом їжі вільний	Виразки, важко приймати їжу, необхідна тільки рідка їжа	Приймати їжу неможливо. Некроз слизової оболонки.
Креатинін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3 x ВМН	>3 – 6 x ВМН	> 6 x ВМН
Протеїнурія	0.15 – 1.0 г/24 год	>1.0 – 3.5 г/24год	>3.5 г/24 год	Нефротичний синдром
Гіперглікемія	>ВМН – 8.9 ммоль/л	>8.9 ммоль/л – 13.9 ммоль/л	>13.9 ммоль/л – 27.8 ммоль/л	>27.8 ммоль/л
Гіпоглікемія	< НМН - 3.0 ммоль/л	3.0 ммоль/л – 2.2 ммоль/л	2.2 ммоль/л – 1.7 ммоль/л	<1.7 ммоль/л
Гіпертермія	38 - 39°C	39°C-40°C	Більше 40°C протягом ≤24 годин	Більше 40°C протягом >24 годин
Алергічні реакції	Почервоніння або висип Медикаментозна лихоманка > 38С	Висипка Почервоніння Кропивниця Задишка	Симптоматичний бронхоспазм з або без кропивниці	Анафілактичний шок

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
		Медикаментозна лихоманка більше 38С	Набряк Гіпотонія	
Волосся	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	Середня	Виражена	Серйозна	Погрожуюча життю
Гіпертензія	Асимптоматична, транзиторна, менше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Періодичне або постійне більше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Вимагає більше одного лікарського засобу або більш інтенсивна терапія, ніж раніше	Погрожуюча життю
Периферичні невропатії	Парестезії/ або зниження сухожильних рефлексів	Важкі парестезії, помірна слабкість	Нестерпні парестезії, втрата рухових реакцій	Параліч
Синдром лізису пухлини	--	--	наявний	загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Фебрильна нейтропенія	--	--	наявна	загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Екстравазація в місці введення	--	еритема із супутніми симптомами (флебіт, біль, набряк)	виразка або некроз тканин. Показане оперативне втручання	стан загрожує життю, потрібна невідкладна терапія
Біль	Слабкий	Помірний	Сильний	Нестерпний, який потребує застосування наркотичних ЛЗ

НМН – нижня межа норми

ВМН – верхня межа норми

Додаток 3
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Хронічний лімфоїдний
лейкоз»

Замісна терапія імуноглобуліном

Показання:

Періодичні або важкі інфекції, незважаючи на профілактичний прийом антибіотиків, у пацієнтів з сироватковим імуноглобуліном IgG < 5 г/л (без урахування парапротеїну).

Доза і шляхи введення:

Імуноглобулін вводиться внутрішньовенно кожні 3 – 4 тижні з використанням початкової дози 0,4 г/кг або шляхом щотижневих підшкірних введень, до досягнення рівня 6 – 8 г/л.

Доза імуноглобуліну повинна бути скоригована відповідно до клінічної реакції і мінімального рівня після 3 дози.

Моніторинг:

Пацієнти повинні регулярно обстежуватись, особливо в перші 12 місяців лікування.

Звичайні аналізи крові повинні включати щорічну перевірку на гепатит В (HBsAg) та С (ПЛР на гепатит С).

Тривалість:

Лікування має бути припинене, якщо немає зниження частоти і тяжкості бактеріальних інфекцій після 1 року терапії. Якщо рішення про припинення імуноглобулін-замісної терапії прийняте, це має відбуватися протягом літніх місяців і має бути припинене до зими. Пацієнти повинні продовжувати профілактичний прийом антибактеріальних препаратів.

Додаток 4
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Хронічний лімфоїдний
лейкоз»

Лікування аутоімунних ускладнень у пацієнтів з хронічним лімфоїдним лейкозом

Аутоімунні ускладнення є поширеними при ХЛЛ і виникають у 10-20% пацієнтів. Діагноз аутоімунної гемолітичної анемії (АГА) встановлюється при наявності ізольованого зниження гемоглобіну, що супроводжується позитивним ПАТ, підвищенням кількості ретикулоцитів, білірубину і ЛДГ і зниженням сироваткового гаптоглобіну. Імунна тромбоцитопенія (ІТП) зустрічається рідше (2-5%) і може протікати разом з АГА (синдром Еванса). Немає точного діагностичного тесту, але зниження кількості тромбоцитів без інших причин тромбоцитопенії є тривожним симптомом. Ізольована аплазія червоних кров'яних тілець зустрічається рідко, але не завжди діагностується, характеризується зниженням гемоглобіну, ретикулоцитопенією і негативним ПАТ. Важливо виключити вірусні інфекції (вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, парвовірус В19) при цьому захворюванні. Для всіх аутоімунних цитопеній зазвичай необхідна повна оцінка аспірації кісткового мозку та трепанобіопсія.

Фактори ризику розвитку АГА включають:

- позитивний тест ПАТ;
- пізня стадія захворювання (стадія С за Binet та III-IV за Rai);
- високу кількість лімфоцитів;
- літній вік;
- чоловіча стать;
- несприятливі прогностичні маркери (високий рівень В2М, немутований статус важких ланцюгів імуноглобуліну (IGHV), ZAP70+, CD38+).

Застосування хіміо-імунотерапії рекомендуються для пацієнтів, у яких ХЛЛ вимагає лікування і які мають позитивний ПАТ або мали попередні імунні цитопенії, не пов'язані з лікуванням або після терапії із застосуванням алкілюючих препаратів/пуринових аналогів. Існує мало даних з приводу подальшого лікування пацієнтів, у кого імунні цитопенії розвинулись під час хіміо-імунотерапії. Варіанти зміни терапії включають перехід із схеми FCR на BR.

Наявність аутоімунних цитопеній сама по собі не є показанням для лікування ХЛЛ, хоча вона може виникнути в процесі прогресування захворювання і може не проходити без лікування ХЛЛ. Тим не менш, захворювання на стадії С, викликані недостатністю кісткового мозку, мають набагато гірший прогноз, ніж АГА та/або ІТП, а успішне лікування імунної цитопенії часто переводить пацієнта з ХЛЛ до стадії А або В.

Для підтвердження діагнозу аутоімунної цитопенії зазвичай необхідно виконати аспірацію кісткового мозку.

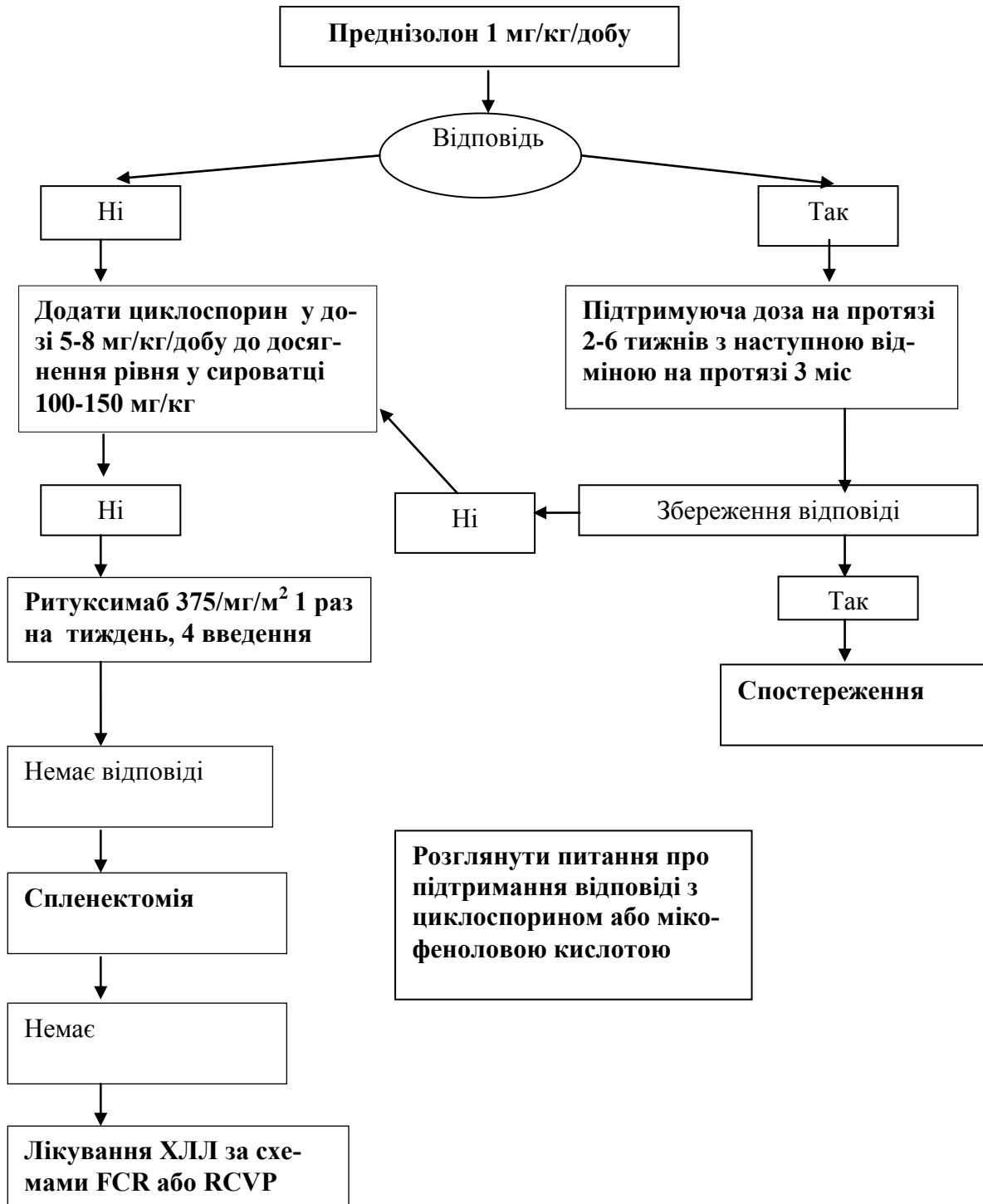
Терапією першої лінії є преднізолон.

Лікування ХЛЛ може бути розпочато для контролю рецидивної або резистентної АГА/ІТП. Схеми ПХТ, що містять ритуксимаб, рекомендуються для пацієнтів, які не мають TP53 аномалій.

Якщо АГА/ІТП розвивається під час лікування ХЛЛ, цю ж схему слід використовувати знову з особливою обережністю і тільки якщо немає ефективної альтернативи.

При аутоімунній нейтропенії призначається гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).

Алгоритм лікування АІГА та ІТП



Додаток 5
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високо спеціалізованої) ме-
дичної допомоги «Хронічний лімфоїд-
ний лейкоз»

Терапія супроводу при лікуванні пацієнтів з хронічним лімфоїдним лейкозом

I. Ускладнення хіміотерапії, які виникають часто:

1. Анемія
2. Тромбоцитопенія
3. Інфекції при нейтропенії
4. Фебрильна нейтропенія
5. Мукозити
6. Диспепсичний синдром
7. Токсичні флебіти та екстравазація
8. Синдром лізису пухлин

1.Профілактика та лікування анемії у пацієнтів з ХЛЛ, що розвинулась внаслідок хіміотерапевтичного лікування

Обстеження пацієнтів з анемією повинно включати:

- Збір анамнезу життя (у тому числі, сімейний);
- З'ясування тривалості анемії, наявності кровотеч в попередній час (статева система, ШКТ) та донорства;
- Збір даних щодо дієти пацієнта, приймання лікарських засобів;
- Гемограму з визначенням цитологічних параметрів, лейкоцитарної формули, тромбоцитів;
- Коагулограму;
- Біохімічний аналіз крові з визначенням білірубіну, креатиніну, альбуміну, заліза сироватки, феритину, трансферину, цианокобаламіну та фолієвої кислоти;
- За необхідності проводиться аспірація чи трепанобіопсія кісткового мозку;
- Фізикальне обстеження з метою виявлення симптомів власне анемії та порушень діяльності серцевої та легеневої системи внаслідок гіпоксії.

Лікування анемії.

Терапія еритропоетинами (ЕП) призначається пацієнтам з ХЛЛ при анемії, яка виникла внаслідок хіміотерапевтичного лікування та не зумовлена іншими чинниками при зниженні рівня гемоглобіну < 100 г/л. Онкологічні хворі в термінальній стадії не підлягають терапії еритропоетинами. При терапії еритропоетином найбільш ефективним є застосування по 40 тис. ОД щотижня підшкірно, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити дозу до 60 тис. ОД щотижня. Альтернативний режим застосування: 150 ОД/кг 3 рази на тиждень, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити дозу до 300 ОД/кг 3 рази на тиждень. При застосуванні дарбепоетину початкова доза складає 6,75 мкг/кг один раз у три тижні або 2,25 мкг/кг один раз на тиждень. Корекція дози, тривалість терапії та відміна ЕП проводиться згідно з інструкцією для медичного застосування препарату.

Трансфузія еритроцитарної маси має бути ретельно обґрунтованою, проводиться пацієнтам з анемією для підтримання рівню гемоглобіну у межах 70-90 г/л. У пацієнтів із симптомами гіпоксії, гострою крововтратою з ознаками гемодинамічної нестабільності рівень гемоглобіну має бути у межах 80-100 г/л, а при гострих коронарних синдромах більшим 100 г/л.

Терапія при абсолютному та функціональному дефіциті заліза –проводиться симптоматично згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Якщо анемія спричинена мієлосупресивною дією протипухлинної терапії, може бути розглянута редукція ХТ в майбутньому.

2. Профілактика та лікування тромбоцитопенії у пацієнтів з ХЛЛ

Основним методом корекції тромбоцитопенії у пацієнтів з ХЛЛ є трансфузія донорського тромбоконцентрату. Абсолютним показанням для проведення трансфузії донорських тромбоцитів є рівень тромбоцитів у пацієнта $<10 \times 10^9/\text{л}$ (при гемобластозах – $<20 \times 10^9/\text{л}$). Для проведення малих інвазивних втручань рівень тромбоцитів має бути вищим за $50 \times 10^9/\text{л}$, великих інвазивних втручань – вищим за $100 \times 10^9/\text{л}$. Наявність важких кровотеч або ризик виникнення фатальних кровотеч потребує досягнення рівня тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$.

За наявності геморагічного синдрому – трансфузія плазми свіжозамороженої.

Причини неефективності трансфузії тромбоцитів:

- підвищення температури тіла $> 38,0^\circ\text{C}$
- використання тромбоцитотоксичних медикаментів,
- спленомегалія та патологія печінки,
- інфекції
- геморагії
- ДВЗ–синдром
- тромботична мікроангіопатія,
- циркулюючі імунні комплекси.

3. Профілактика та лікування інфекції при нейтропенії у пацієнтів з ХЛЛ, що розвинулась внаслідок хіміотерапевтичного лікування

У пацієнтів, які отримують ХТ, ризик виникнення нейтропенії значно вищий, ніж у пацієнтів, які отримують інші види протипухлинного лікування (променева терапія, хірургічне втручання). З метою попередження контакту з екзогенними мікроорганізмами пацієнтів, у яких передбачається тривала нейтропенія, необхідно термічно обробляти їжу; пацієнтів ізолювати в окремі палати, а медичний персонал повинен працювати в масках, ліки краще вводити через постійний венозний катетер.

Медикаментозна профілактика інфекцій показана при кількості нейтрофілів $< 0,1/\text{мкл}$ ($< 0,1 \times 10^9/\text{л}$) або $< 1,0/\text{мкл}$, при очікуваній тривалості нейтропенії >7 днів, а також при поширеному ураженні слизових оболонок або шкіри, бронхообструктивному синдромі, інфекціях, пов'язаних з нейтропенією, в анамнезі та інших факторах ризику.

Бажано встановити "мікробіологічний профіль" пацієнта до початку ХТ (зробити бактеріологічні посіви з поверхні шкіри, слизових оболонок ротоглотки, носових ходів, піхви / препуціального мішка, прямої кишки). Пацієнтам групи високого ризику профілактично призначають протимікробні лікарські засоби:

- антибактеріальна профілактика щодо грам-негативних бактерій (призначається ципрофлоксацин $500 \text{ мг} \times 2$ рази на добу);
- профілактика інфекції, викликані грибами роду *Candida*, доцільна при інтенсивних та високочастотних режимах ХТ, наявності мукозиту. Призначається флуконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, каспофунгін;
- профілактика інвазивного аспергильозу не рекомендована;
- противірусна профілактика проводиться при терапії флударабіном, бортезомібом, під час нейтропенії та ще 30 днів після ВДХТ (ацикловір, валцикловір для HSV, VZV та ганцикловір для CMV);
- профілактика інфекції *Pneumocystis carinii* доцільна при тривалій терапії глюкокортикоїдами ($>20 \text{ мг/добу}$ протягом 4 тижнів та більше).

Для попередження та боротьби з нейтропенією призначається Г-КСФ.

4. Лікування фебрильної нейтропенії у пацієнтів з ХЛЛ

Фебрильна нейтропенія (ФН) – одноразове підвищення температури тіла пацієнта $> 38,3^\circ\text{C}$ або тривала температура тіла $38,0^\circ\text{C}$ більше 1 години при рівні абсолютної кількості нейтрофілів $< 0,5/\text{мкл}$ або $< 1,0/\text{мкл}$ у випадку, якщо очікується подальше їх зниження до $< 0,5/\text{мкл}$). Швидкість розвитку інфекції у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями лімфатичної системи на тлі нейтропенії вимагає негайних лікувальних заходів. Лікування ФН у пацієнтів з ХЛЛ здійснюється згідно з відповідними медико-технологічними документами.

5. Діагностика, профілактика та лікування мукозитів як ускладнення хіміотерапії у пацієнтів з ХЛЛ

Стоматит – це запалення, інфекція або виразки в порожнині рота. Причинами розвитку стоматиту можуть бути проведена ХТ, променева терапія, неадекватна гігієна порожнини рота, недостатнє харчування, інфекція, деякі лікарські засоби. Основним клінічними проявами стоматиту є біль, утруднений прийом їжі та рідини, можлива зміна смаку, поява виразок, кровоточивості слизових оболонок.

Мукозит – синдром запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що веде до вторинного інфікування, болювого синдрому, порушення слиновиділення, ентерального харчування та анорексії.

Найчастіше мукозити та стоматити виникають у пацієнтів, у яких внаслідок проведення ХТ розвивається нейтропенія.

Профілактика. Необхідно під час протипухлинного лікування щоденно дотримуватись гігієнічних правил догляду за ротовою порожниною. Для видалення зубного нальоту та підтримання вологості слизової оболонки рекомендується полоскання порожнини рота слабким розчином натрію гідрокарбонату (1/2 ч. ложки харчової соди на 1 склянку кип'яченої води), сольовим розчином (1 ч. ложка натрію хлориду на 1,0 л теплої води) або 0,12 % розчином хлоргексидину 2–3 рази на день, розчинами хлорофіліпту, гексетидину, після полоскання не вживати їжу та не пити впродовж 30 хв. Слід уникати полоскань, які містять алкоголь чи фенол. Їжа має бути механічно, хімічно та термічно щадною.

Лікування. При виявленні збудника мукозиту, стоматиту або перидонтиту лікування проводиться за загальними принципами терапії інфекцій. Якщо збудник не встановлено, рекомендовано полоскання розчином повідон-йоду. При кандидозі призначають флуконазол місцево впродовж 7–10 днів та 250 мг перорально 1 раз на день протягом 5 днів. Для симптоматичного зняття болю призначають полоскання ротової порожнини кожні 4 год. знеболюючими розчинами. При вираженому болю призначаються системні анальгетики, включаючи опіоїдні препарати.

6. Діагностика, профілактика та лікування диспепсичного синдрому як ускладнення хіміотерапії у пацієнтів з ХЛЛ

Нудота та блювання – це найчастіші прояви диспепсичного синдрому, якими супроводжується застосування ХТ.

1. Адекватна протиблювотна терапія обов'язково повинна проводитись профілактично та розпочинатися у перший день застосування ХТ.

2. При високо- та середньометогенній ХТ обов'язкове призначення комбінації дексаметазону з метоклопрамідом або з антагоністами серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон).

3. Для попередження гострої та відстроченої нудоти і блювання при високо- або середньометогенній ХТ призначають апрепітант (у комбінації з іншими протиблювотними препаратами).

4. Для профілактики нудоти та блювання при низькометогенній ХТ призначають дексаметазон та/або метоклопрамід.

Закреп – проявляється тривалим утрудненням дефекації, нерегулярним випорожненням, що супроводжується дискомфортом або/та болем унизу черева. Якщо закреп був у пацієнта до початку ХТ, то хіміопрепарати можуть його посилити. Найбільший ризик розвитку закрепу є у літніх людей та пацієнтів, які мало вживають рослинну їжу з багатим вмістом клітковини.

Профілактика. Добова норма рідини повинна складати не менше 8 склянок (1600 мл) при відсутності протипоказань (набряки, гіпертонія). Необхідно обмежити вживання жирів, жирного м'яса, сиру та солодощів, вживати страви з нежирної яловичини, птиці, риби, овочів, а також продукти, що містять немелені зерна злаків (наприклад, «Геркулес»). Показані щоденні помірні фізичні навантаження.

Лікування. Симптоматично призначають проносні засоби: натрію пікосульфат, лактулоза, макрогол. Як ургентний засіб можуть бути призначені очисні клізми.

Діарея найчастіше виникає у вигляді цитотоксичного ентероколіту. **Лікування** здійснюється з урахуванням патогенезу діареї. Призначають препарати що пригнічують перистальтику кишечника (лоперамід). При болювому синдромі призначають анальгетики та спазмолітики (дротаверин, платифілін, метамізол натрію тощо). При діареї, яка триває більше 48 год., призначають октреотид.

При поєднанні діареї з лихоманкою призначають антибіотики та проводять інфузійну терапію з метою компенсації електролітних порушень та запобігання гіповолемії та гіповолемічного шоку. Показаннями для проведення оральної регідrataції є початкові прояви діареї та помірне (I-II ст.) зневоднення. Показання для проведення парентеральної регідrataції – тяжкі форми зневоднення (III ст.) з ознаками гіповолемічного шоку, інфекційно-токсичний шок, поєднання ексикозу (будь-якого ступеня) з тяжкою інтоксикацією, олігурія або анурія, які не зникають після першого етапу регідrataції, нестримне блювання та низька ефективність оральної регідrataції впродовж 1 доби.

Дієтичне харчування має включати висококалорійну, механічно та хімічно щадну їжу з достатньою кількістю білків та вітамінів. Заборонено вживати соки або фрукти, що сприяють бродильним процесам (наприклад, виноград, персики, абрикоси, груші, сливи). При відсутності протипоказань рекомендуються кисломолочні продукти (кефір, ацидофілін тощо), соки з чорної смородини, брусниці, чорноплідної горобини та їжа, збагачена крохмалем (наприклад, банани, рис).

7. Діагностика, профілактика та лікування токсичних флебітів та екстравазації хіміопрепаратів як ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з ХЛЛ

Токсичні флебіти та екстравазації (вихід поза межі кров'яного русла) хіміопрепаратів (ХП) є найбільш поширеними місцевими токсичними наслідками ХТ. Токсичний флебіт обумовлений дією препарату на стінку судини зсередини, екстравазація – дією ХП на оточуючі тканини при перфорації судини.

Фактори ризику розвитку токсичного флебіту та екстравазації ХП:

- пошкодження вени в анамнезі;
- застосування катетеру неадекватної довжини та діаметру відносно обраної вени;
- властивості застосованого ХП та його взаємодія з тканинами організму;
- висока концентрація та доза ХП;
- порушення судинного тону, яке сприяє надмірній кровотечі та поширенню пошкодження;
- супутні хвороби, що впливають на судини (лімфедема, цукровий діабет, захворювання периферичних судин, синдром верхньої порожнистої вени, гіпертензія тощо);
- ампутація кінцівки, що обмежує венозний доступ;
- пізні ускладнення променевої терапії у вигляді індурації м'яких тканин;
- одночасне введення конкурентних медикаментів;
- порушення техніки введення ХП.

Екстравазація виникає під час в/венного введення ХП внаслідок його попадання з вени або катетера у оточуючі тканини. Наслідком екстравазації можуть бути ускладнення різного ступеня важкості від короткотривалих та легких (дискомфорт, гіперемія) до утворення везикул або ерозій, послаблення венозного відтоку. При несвоєчасно розпочатому лікуванні екстравазації у подальшому може знадобитися хірургічне лікування. Тривалі пошкодження вени сприяють розвитку стриктур суглобів, невропатії, деформації та втраті функції органу та може призвести навіть до загибелі пацієнта.

Ступінь ускладнень екстравазації залежить від класу ХП. Група А – це група низького ризику, включає нейтральні, запальні ХП та ірританти, які призводять до короткотривалих м'яких подразнюючих пошкоджень тканин, що зникають самостійно. Групи В та С (ексфоліанти та везиканти) відносяться до ХП високого ризику, екстравазації яких призводять до тяжких наслідків, що супроводжуються серйозними пошкодженнями навколишніх тканин.

Клінічні ознаки екстравазації ХП з *периферичної* вени: біль різної інтенсивності, зазвичай пекучий, почервоніння, набряк, виникнення пухирців біля входу катетеру, пігментація шкіри; індурація, набряк, підтікання в місці встановлення катетеру; відсутність зворотного кровотоку через катетер; ригідність поршню шприца під час болюсного введення ХП; відсутність самостійного кровотоку під час проведення інфузії. Рання поява щільної індурації з/без ущільнення в місці введення ХП є ознакою вірогідної екстравазації. Інколи виразки з'являються через 1-2 тижні, коли відторгнення струпу оголює типову поверхню виразки, вкриту жовтуватим фібрином та оточену обідком персистуючої еритеми. Важливо відрізнити екстравазацію ХП від місцевої алергічної реакції, що найчастіше відбувається при введенні антрациклінів. Зазвичай, алергічна реакція має вигляд кропивниці або гіперемії за ходом або навколо пошкодженої вени. Вона не завжди

супроводжується болем, набряком та втратою зворотного кровотоку і зникає, як правило, через 30-60 хв. після припинення введення ХП.

Клінічні ознаки екстравазації ХП з *центральної* вени: лихоманка, біль або дискомфорт у плечі та шиї, біль, печія та набряк грудної стінки, жорстокий біль в грудній клітині при диханні (токсичне пошкодження плеври), підтікання рідини з місця встановлення катетеру, некроз шкіри та розширення тіні межистіння при рентгенографії. Найсерйознішими ускладненнями є індурація та рубцювання навколо сухожилків, нервів та суглобів, вторинна інфекція та формування абсцесу, контрактура та ампутація кінцівки.

Ступінь ускладнень екстравазації залежить від класу ХП. Група А – це група низького ризику, включає нейтральні ХП, які призводять до короткотривалих м'яких подразнюючих пошкоджень тканин, що зникають самостійно. Групи В та С відносяться до ХП високого ризику, екстравазації яких призводять до тяжких наслідків, що супроводжуються серйозними пошкодженнями навколишніх тканин. Розподіл цитотоксичних лікарських засобів, які застосовуються для лікування пацієнтів з ХЛЛ, залежно від ефекту ушкоджуючої дії:

Група А – Циклофосфамід, Флударабін, Ритуксимаб, Бендамустин;

Група В – Мітоксантрон;

Група С – Вінкристин.

Профілактика токсичних флебітів та екстравазації ХП:

- Перед початком інфузії необхідно попередити пацієнта про можливі ускладнення ХТ та повідомити, на що слід звертати увагу і в яких випадках потрібно звертатися за медичною допомогою.
- Введення ХП має здійснюватися лише у закладах спеціалізованої допомоги досвідченим та кваліфікованим персоналом.
- Застосування того чи іншого виду катетерів (периферичний або центральний венний, артеріальний, імплантована інфузійна система венозного доступу – порт) повинно відповідати місцю їх встановлення.
- Обираючи судину для встановлення катетеру, слід уникати згинів та рухливих місць. Місце встановлення катетеру не повинно містити життєво важливих структур. Перевагу слід віддавати великій інтактній вені з задовільним кровотоком (оптимально – зона передпліччя).
- Інфузійний розчин ХП повинен готуватися відповідно до правил, зазначених в інструкції для застосування ХП.
- Швидкість інфузії обирається адекватно пропускній здатності вени, загальному об'єму інфузії, особливо при одночасному введенні кількох ХП, а також відповідно рекомендаціям зазначеним в інструкції для застосування ХП.
- Якщо венозний доступ на периферичній вені недостатній або незадовільний, слід розглянути можливість встановлення центрального венозного катетеру (ЦВК) або порту.

Лікування токсичного флебіту:

- негайно зупинити введення ХП та зняти катетер;
- Оцінити місце пошкодження щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів та провести диференційну діагностику ускладнення з алергічною реакцією;
- Маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу;
- При необхідності – призначити антигістамінні лікарські засоби;
- Симптоматичне лікування місцевих проявів флебіту;
- Системно призначають антикоагулянти прямої дії,
- Симптоматичне лікування больового синдрому при відсутності протипоказань;
- Щоденний огляд місця пошкодження.

Тривалість лікування від 14 днів до 1-2 місяців.

Лікування екстравазації ХП з периферичного венозного катетеру:

- негайно зупинити введення ХП;
- Оцінити місце пошкодження судини щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів, а саме болю, відсутності чутливості;

- Шприцем повільно видалити кров та залишкову рідину з місця екстравазації, не тиснучи на місце ураження та працюючи у захисних окулярах і гумових рукавичках;
- Видалити катетер та маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу;
- Накласти стерильну серветку на місце пошкодження;
- Привести кінцівку у підвищене положення;
- При наявності пухирів на кінцівці аспірувати їх вміст стерильною голкою;
- Місцево – холодний компрес, при екстравазації ХП алкалоїдів барвінку – теплий компрес;
- Антидот до екстравазованого ХП (за наявності);
- За необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби;
- Щоденний огляд місця пошкодження

Лікування екстравазації ХП з центрального венозного катетеру (ЦВК):

- негайно зупинити інфузію ХП;
- Оцінити площу пошкодження, об'єм та властивості екстравазованого ХП, місце пошкодження та необхідний обсяг медичної допомоги;
- Залишити (не видаляти) ЦВК на місці;
- Максимально аспірувати залишкову кількість ХП та кров через ЦВК (для зменшення площі пошкодження), працюючи у захисному обладнанні;
- Призначити антидот до екстравазованого ХП (за наявності);
- При необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби;
- Обов'язково разом з анестезіологом вирішити питання щодо зміни венозного доступу;
- Щоденний огляд місця пошкодження;
- Симптоматичне лікування місцевих проявів;
- При екстравазації ХП групи А лікування розпочинається із застосування холоду (тепла – тільки для препаратів, що містять алкалоїди барвінку) по 20 хв. 4 р./день 3 дні, не допускаючи безпосереднього контакту зі шкірою; для ХП групи В за відсутності везикул – місцево аплікації диметилсульфоксиду (за наявності везикул диметилсульфоксид не застосовувати); для ХП групи С – п/шкірно навколо пошкодження ввести гіалуронідазу загальною дозою 128 ОД впродовж 14 днів.

Подальше лікування залежить від перебігу екстравазації. При ознаках інфікування зробити бактеріальний посів з рани та розпочати емпіричну протимікробну терапію. Протипоказано застосовувати вологі водні, спиртові та напівспиртові компреси, тиснучі пов'язки. Хірургічне лікування показано за наявності некрозу усієї товщі дерми з/без виразок та невгамовного болю.

8. Діагностика та лікування синдрому лізису пухлини у пацієнтів з ХЛЛ

Синдром лізису пухлини (СЛП) – сукупність метаболічних порушень, що розвиваються внаслідок швидкого розпаду пухлинних клітин та виходу їх метаболітів до плазми крові. Частіше СЛП виникають при великій пухлинній масі, може бути спонтанним або індукованим ХТ та променевою терапією.

Діагностика. До початку ХТ або променевої терапії, або при госпіталізації пацієнта з підозрою на спонтанний СЛП необхідно:

1. Зібрати анамнестичні дані щодо судом та порушень діурезу.
2. Визначити масу тіла пацієнта.
3. Визначити рівень K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , фосфору, сечовини, креатинину, сечової кислоти в крові.
4. Визначити рН сечі та вміст кристалів в сечовому осадку.
5. Бажано визначення рН крові та стану буферних систем.

Будь-які патологічні зміни необхідно терміново корегувати до початку ХТ.

Лікування. Має бути призначення адекватна інфузійна терапія та забезпечено достатній діурез (100,0-250,0 мл/м²/год):

1. Інфузійна терапія в об'ємі 2000-3000 (до 5000) мл/м²/д. 5,0 % розчином глюкози та 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:1–2:1. *Калій у розчині на початку інфузії не додавати!*

2. Підрахунок балансу рідини. Кількість сечі має дорівнювати введеній рідині перорально та в/венно мінус витрати через перспірацію тощо. Паралельно визначають масу тіла пацієнта двічі на добу для швидкого виявлення затримки рідини (приріст маси тіла).

3. При недостатньому сечовиділенні вводять фуросемід одноразово 1,0 мг/кг (до 10,0 мг/кг/день), при необхідності – 20,0 % розчин манітолу, допаміну 3,0-5,0 мкг/кг/хв. до отримання необхідного діурезу. При низькому значенні альбуміну вводять 10,0-20,0 % розчин альбуміну людини до ліквідації його дефіциту.

4. Якщо рН сечі < 6,5, проводиться в/венна інфузія натрію гідрокарбонату 60,0 ммоль/л інфузії (1,0 ммоль = 1,0 мл 7,5 % розчину). Щільність сечі має бути < 1010, а рН сечі слід утримувати в діапазоні 6,5-7,0, що підвищує розчинність сечової кислоти. Ці показники бажано вимірювати при кожному сечовиділенні, або принаймні кожні 3 години.

5. Для профілактики *гіперурикемії* призначається алопуринол 300 мг/м²/день у 3 прийоми та інфузійна терапія 3000 мл/м²/день. При виникненні гіперурикемії швидкість інфузії збільшити до 5000,0 мл/м²/день.

Гіперкаліємія. Якщо $K^+ < 6,0$ ммоль/л, основним заходом є стимуляція діурезу. При $K^+ > 6$ ммоль/л або є ознаки порушень на ЕКГ необхідно підготувати та перевести пацієнта до відділення гемодіалізу. В якості невідкладної терапії вводиться 5,0 % розчин глюкози + інсулін 0,3 Од/кг в/венно за 30-60 хв., що призводить до перерозподілу калію в організмі. При змінах на ЕКГ вводиться 10,0 % розчин кальцію глюконату 0,5-2,0 мл/кг + натрію гідрокарбонат 2,0 ммоль/кг в/венно дуже повільно. При $K^+ > 7$ ммоль/л або ознаках порушень на ЕКГ терміново призначається гемодіаліз. За можливості рекомендується встановити трансвенозний водій серцевого ритму.

Показання до призначення *гемодіалізу*:

- $K^+ > 7$ ммоль/л або підвищення його рівня > 6 ммоль/л при достатній інфузійній терапії та прийомі діуретиків;
- фосфор $> 0,1$ мг/мл ($> 5,0$ ммоль/л);
- виділення сечі < 50 мл/м²/год., що не корегується введенням сечогінних (фуросемід 10 мг/кг/д.) та інфузійною терапією до 200,0 мл/м²/год.;
- двостороння висока чи повна обструкція сечовивідних шляхів.

Гіпокальціємія є типовим проявом СЛП. Корекція потрібна, якщо рівень $Ca^{++} < 0,4$ ммоль/л або за наявності клінічних симптомів гіпокальціємії (судоми, позитивний симптом Труссо). Вводиться 10,0 % розчин кальцію глюконату 0,5-1,0 мг/кг в/венно дуже повільно. У зв'язку із ризиком виникнення брадикардії необхідний контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС). Бажано підключення до монітору серцевої діяльності.

Гіпомагніємія. При рівні $Mg^{++} < 0,5$ ммоль/л рекомендовано введення 25,0 % розчину магнезію сульфату 0,1-0,2 мл/кг/д. в/венно подовженою інфузією або додаючи розчин до основної інфузії.

Оліго- та анурія – кількість виділеної сечі $< 50,0$ мл/м²/год., що не корегується введенням сечогінних препаратів (фуросемід 10,0 мг/кг на добу) та інфузійною терапією до 200,0 мл/м² на годину. При підозрі на анурію проводиться УЗД нирок для виключення обструкції сечовивідних шляхів, інфільтратів в нирках, а також визначення K^+ , Ca^{++} , фосфору, сечової кислоти в сироватці крові та дослідження осаду сечі.

Подальше спостереження:

1. Огляд пацієнта проводиться декілька разів на добу. Оцінюється гемодинаміка, стан легень, наявність набряків та інше.

2. Баланс рідини підраховується кожні 6 годин, при цьому спостерігають за погодинним діурезом. Затримка сечі може бути орієнтовно визначена при позитивному балансі рідини > 200 мл/м² за 6 годин (введена рідина "+", виведена "-"). Проводиться стимуляція діурезу.

3. Визначення K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , фосфору, сечовини, креатинину, сечової кислоти, альбуміну мінімум 1 раз на добу.

II. Ускладнення хіміотерапії, які виникають рідко:

1. Гіперчутливість до препаратів
2. Шкірна токсичність
3. Панкреатити

4. Токсичні гепатити

1. Профілактика та лікування гіперчутливості до хіміопрепаратів

Антинеопластичні засоби можуть спричиняти алергічні реакції. Найбільш типовими проявами є бронхоспазм, болі в грудній клітці, висипання на шкірі та гіпотензія. Премедикація дексаметазоном та антигістамінами лікарськими засобами призначається для профілактики алергічних реакцій. У випадку розвитку алергічних реакцій важкого ступеню необхідно негайно розпочати лікування згідно з відповідними медико-технологічними документами. У випадку реакцій легкого та середнього ступеню може бути достатньою тимчасова зупинка інфузії.

2. Профілактика та лікування шкірної токсичності

Розвиток шкірних реакцій можуть зумовити деякі ХП Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

3. Профілактика та лікування панкреатиту

Розвиток гострого панкреатиту можуть зумовити деякі ХП Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Токсичні гепатити

Розвиток токсичного гепатиту можуть зумовити такі препарати як вінкрестин. Під час проведення ХТ виконується лабораторний контроль печінкових проб, оскільки клінічні прояви токсичного гепатиту можуть бути відсутні. Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.11.2015 № 711

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ), ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

**ХРОНІЧНИЙ МІЄЛОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ
ВСТУП**

Сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) «Хронічний мієлоїдний лейкоз» за своєю формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини створений відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

УКПМД розроблений на основі клінічної настанови «Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним мієлоїдним лейкозом.

Використання такого підходу до лікування пацієнтів з хронічним мієлоїдним лейкозом рекомендується клінічними настановами:

1. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013.
2. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2014.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2014.

Перелік скорочень та визначень, що застосовані у протоколі

CTCAE		загальні критерії оцінки побічних ефектів, Common Terminology Criteria for Adverse Events
ELN		Європейська асоціація LeukemiaNet
ESMO		Європейська асоціація медичної онкології, European society for medical oncology
FISH		флуоресцентна гібридизація in situ, Fluorescence in-situ hybridization
HLA		лейкоцитарні антигени людини, Human Leucocyte Antigens
NCCN		Національна загальна онкологічна мережа США, National Comprehensive Cancer Network
Ph+		філадельфійська хромосома
алоТСК		алогенна трансплантація стовбурових клітин
БК		бластна криза
ВБП		виживаність без прогресування
ВМВ		велика молекулярна відповідь

ВООЗ		Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР		відносний ризик
ВЦВ		велика цитогенетична відповідь
ДЗХ		диференційне забарвлення хромосом
ЕКГ		електрокардіографія
ЗВ		загальна виживаність
ІК		інгібуюча концентрація
ІТК		інгібітор тирозинкінази
ІФН- α		інтерферон-альфа
МВ		молекулярна відповідь
МО		міжнародні одиниці
МШ		міжнародна шкала
ПВ		повна відповідь
ПГВ		повна гематологічна відповідь
ПЦВ		повна цитогенетична відповідь
ПЛР		полімеразна ланцюгова реакція
РК-ПЛР		кількісна ПЛР в реальному часі
Спеціальне протипухлинне лікування, (спеціальне лікування)		в даному протоколі – лікування, яке направлене на пошкодження та/або знищення пухлини та передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, імунотерапія, хірургічні методи та їх комбінація
Спеціальні структурні підрозділи		в даному протоколі – заклади охорони здоров'я або підрозділи закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з хронічним мієлоїдним лейкозом
ФА		фаза акселерації
ФГДС		фіброгастроудоденоскопія

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Хронічний мієлоїдний лейкоз

1.2. Код МКХ-10: С92.1

1.3. Потенційні користувачі: лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, лікарі, які працюють в закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги, гематологи.

1.4. Мета: визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностики та лікування хронічної мієлоїдної лейкемії, а також медичної допомоги після закінчення спеціального лікування пацієнтам старше 18 років.

1.5. Дата складання протоколу: вересень 2015 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: вересень 2018 року.

Адреса для листування:

Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я: <http://www.moz.gov.ua> та <http://www.dec.gov.ua/mtd/>

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Захворюваність на хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) дорівнює від 1 до 2 на 100 тис. населення на рік та складає 15-20% від усіх випадків гемобластозів у дорослих. Спостерігається незначне превалювання нозології серед чоловіків у порівнянні з жінками – співвідношення випадків дорівнює 1,7 до 1,0. Натомість, не визначено істотної етнічної чи географічної схильності до розвитку ХМЛ. Середній вік маніфестації захворювання становить 60-65 років, хоча в країнах, в яких популяція молодша, медіана віку є меншою. Так, середній вік хворих в Україні, на момент встановлення діагнозу, складає 43 роки.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 397 підтверджених випадків ХМЛ (176 – у чоловіків, 171 – у жінок). Показник захворюваності на ХМЛ склав 0,87 випадків на 100 000 населення, в тому числі 0,94 на 100 000 чоловічого населення, 0,81 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХМЛ на онкологічному обліку перебувало 1977 пацієнтів, а станом на 01.04.2015 року – 2401 пацієнт.

II. Загальна частина

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу», в якій наведена найкраща практика вибору діагностики та медичної допомоги хворим на ХМЛ. Положення й обґрунтування уніфікованого клінічного протоколу, побудованого на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із ХМЛ і охоплюють всі етапи. Заходи з раннього виявлення даного виду лейкозу дозволяють суттєво поліпшити прогноз захворювання та зменшити витрати на медичну допомогу.

Діагноз ХМЛ в даний час ґрунтується на оцінці гематологічних показників у комбінації з морфологічним дослідженням кісткового мозку та обов'язковим підтвердженням наявності t(9;22)(q34;q11), так званої філадельфійської хромосоми, за допомогою цитогенетичного дослідження та BCR-ABL1 транскрипту, який визначається методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в зразках периферичної крові або кісткового мозку. Обстеження та специфічна терапія проводяться в закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціалізоване гематологічне лікування. У випадках прогресування захворювання, коли не показано продовження специфічного лікування, пацієнти потребують заходів з паліативної допомоги, яка включає в себе, як психологічну підтримку пацієнта з ХМЛ та його родичів, так і медикаментозне симптоматичне лікування.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі та дільничні терапевти відіграють ключову роль в організації раннього виявлення ХМЛ, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів щодо лікування лейкемічного процесу, а також цитогенетичного та молекулярного моніторингу рівня відповіді на таргетну терапію інгібіторами тирозинкінази (ІТК), забезпеченні належної симптоматичної терапії та усіх заходів паліативної допомоги. Суттєву допомогу в їх роботі надають фельдшери та медсестри.

III. Основна частина

3.1. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики ХМЛ. Водночас, є дані щодо факторів ризику розвитку ХМЛ, які пов'язані з впливом іонізуючої радіації понад природний рівень, роботою з пестицидами, бензином.

Необхідні дії лікаря

Всіх осіб, які отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики–сімейного лікаря/дільничного терапевта, скеровувати на профілактичний огляд стосовно онкологічної патології – онкопрофогляд 1 раз на рік.

2. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти з лейкоцитозом та змінами в лейкоцитарній формулі – збільшенням кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитозом в загальному аналізі крові, а також спленомегалією повинні бути направлені до спеціаліста – гематолога після виключення інфекційного процесу впродовж 7 днів.

Обґрунтування

Діагноз ХМЛ встановлюється у спеціальних структурних підрозділах на підставі комплексної оцінки гематологічних показників у комбінації з морфологічним дослідженням кісткового мозку та обов'язковим підтвердженням наявності t(9;22)(q34;q11), так званої філадельфійської хромосоми, за допомогою цитогенетичного дослідження та BCR-ABL1 транскрипту, який визначається методом ПЛР зі зворотною транскрипцією в зразках периферичної крові або кісткового мозку.

В закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають первинну медичну допомогу, ХМЛ може бути запідозрений на підставі оцінки клініко-гематологічних показників (лейкоцитоз та зміни в лейкоцитарній формулі – збільшення кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитоз) за результатами загального аналізу крові, проведеного з будь якого приводу. Крім того, у пацієнта можуть бути наявні симптоми інтоксикації – В-симптоми (нездужання, нічна пітливість, субфебрильна/фебрильна температура тіла та втрата ваги), спленомегалія. Однак, наведена клінічна картина не є специфічною для ХМЛ, а зустрічається при більшості онкогематологічних та онкологічних нозологій.

Крім ХМЛ, при якому може спостерігатися лейкоцитоз із ознаками порушення диференціації, його причинами можуть бути інфекційні та імунні захворювання, які потрібно виключити перед направленням пацієнта з підозрою на ХМЛ до гематолога.

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV пп. 4.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки.

2.3. Розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням загального гемоглобіну, еритроцитів, рівня лейкоцитів, диференційованим визначенням їх кількості, тромбоцитів та ШОЕ.

2.4. Виключити інфекційний характер процесу.

2.5. Скерувати пацієнта зі стійкими змінами показників периферичної крові, зі збільшенням селезінки, за умови відсутності позитивної динаміки, впродовж 7 днів до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ 3.3).

3. Лікування

Положення протоколу

Специфічне протипухлинне лікування пацієнтів із ХМЛ призначається у спеціальних структурних підрозділах.

Обґрунтування

Доведено, що протипухлинне лікування ІТК сприяє досягненню тривалої ремісії та збільшенню тривалості життя пацієнтів із ХМЛ.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури.

3.2. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій гематолога та інших спеціалістів, а також надавати інформацію хворому на основі даних адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу у дорослих» та пам'ятки для пацієнта (додаток 1).

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнти, які отримують специфічну терапію інгібіторами тирозинкінази (ІТК), інтерфероном- α (ІНФ- α) або гідроксисечовиною та/або після лікування БК або проведення алоТСК, перебувають на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтами рекомендацій спеціалістів.

Пацієнт під час диспансерного спостереження своєчасно скеровується до гематолога для проведення моніторингу рівня відповіді на специфічну терапію та її оцінки, йому надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку різних органів та систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, при необхідності пацієнт скеровується в заклади, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з неконтрольованим прогресуючим захворюванням надають паліативну медичну допомогу та симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Існують докази, що раннє виявлення відсутності відповіді на специфічну терапію, прогресії лейкоемічного процесу забезпечує своєчасну корекцію лікування та збільшує виживаність хворих на ХМЛ. Тому під час проведення специфічної терапії ХМЛ, після завершення протоколів лікування БК та після проведення алоТСК пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта.

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на онкогематологічні захворювання, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування ХМЛ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. розділ III пп. 3.5).
- 4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).
- 4.3. Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 30-6/о).
- 4.4. Взаємодіяти з обласним гематологом, щоквартально уточнювати списки пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмінюватись медичною інформацією про стан пацієнтів.
- 4.5. Надавати інформацію пацієнтам, які отримують або отримували специфічну терапію, або особі, яка доглядає за пацієнтом, щодо можливих безпосередніх та віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з потребою в постійному молекулярному та цитогенетичному моніторингу відповіді на специфічну терапію ІТК та визначення клінічної відповіді на терапію гідроксисечовиною або інтерфероном- α , високою небезпекою прогресії захворювання або виникнення іншої пухлини.
- 4.6. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.
- 4.7. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV пп. 4.1.1). Оцінка загального стану пацієнта з ХМЛ. Періодичний фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстрамедулярного ураження лейкомічним процесом.

Бажані

Навчання навичок комунікації з пацієнтами, хворими на ХМЛ, особливостей діагностики та сучасної тактики лікування цього захворювання під час курсів підвищення кваліфікації на базі гематологічного стаціонару, розроблені на основі рекомендацій психологів.

3.2. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НЕГЕМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ (СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнт з підозрою на ХМЛ впродовж 7 днів скеровується до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або інший – за бажанням пацієнта (див. розділ 3.3).

Обґрунтування

Діагноз ХМЛ встановлюється у спеціальному структурному підрозділі на підставі оцінки гематологічних показників у комбінації з морфологічним дослідженням кісткового мозку та обов'язковим підтвердженням наявності t(9;22)(q34;q11), так званої філадельфійської хромосоми, за допомогою цитогенетичного дослідження та/або BCR-ABL1 транскрипту, який визначається методом ПЛР зі зворотною транскрипцією в зразках периферичної крові або кісткового мозку.

Крім злоякісних новоутворень, зокрема ХМЛ, при яких може спостерігатися лейкоцитоз із ознаками порушення диференціації, його причинами можуть бути інфекційні та імунні захворювання, які потрібно виключити перед тим, як направити пацієнта з підозрою на ХМЛ до закладу спеціалізованої допомоги.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 2.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV пп. 4.1.1).
- 2.2. Фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстрамедулярного ураження лейкомічним процесом.
- 2.3. Лабораторне дослідження крові:
 - 2.3.1. Розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням загального гемоглобіну, еритроцитів, рівня лейкоцитів, диференційованим визначенням їх кількості, тромбоцитів та ШОЕ;
 - 2.3.2. Біохімічний аналіз крові: лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрансфераза, аспартаттрансфераза, рівень глюкози, лужна фосфатаза, калій, кальцій, натрій;

2.3.3. Обстеження на сифіліс, гепатити, ВІЛ (за згодою).

2.4. Інструментальні дослідження:

2.4.1. ЕКГ;

2.4.2. Рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях;

2.4.3. УЗД черевної порожнини (печінки, селезінки), малого тазу (за показаннями);

2.4.4. ФГДС за наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту.

2.5. Консультація інфекціоніста та ін. спеціалістів за показаннями.

2.6. При формуванні за результатами обстеження підозри на ХМЛ, виключення інфекційного характеру процесу, при відсутності позитивної динаміки – скерувати пацієнта впродовж 7 днів до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ 3.3).

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ХМЛ призначають та корегують виключно у спеціальних структурних підрозділах.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнтам фізіотерапевтичні процедури.

3.2. При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування ІТК, якому проведено терапію БК або алоТСК, сприяти виконанню ним рекомендацій гематолога щодо режиму моніторингу відповіді на терапію ІТК та корекцію останньої, або інших спеціалістів, а також проводити огляд з метою виявлення безпосередніх або віддалених ускладнень спеціального лікування.

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт, який отримує специфічне лікування ІТК, перебуває на обліку у гематолога, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом всіх рекомендацій спеціалістів. Пацієнт із ХМЛ під час диспансерного спостереження скеровується до гематолога для проведення моніторингу рівня відповіді на специфічну терапію ІТК, йому надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, направлення у заклади, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з неконтрольованим прогресуючим захворюванням надається адекватна паліативна медична допомога та симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Існують докази, що своєчасне виявлення невдачі на терапії ІТК, прогресії клонального мієлопроліферативного процесу збільшує виживаність, тому пацієнт з ХМЛ потребує постійного нагляду гематолога.

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам з гематологічними захворюваннями, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування ХМЛ.

Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє більш тривалій загальній виживаності.

Необхідні дії лікаря - гематолога

Обов'язкові

4.3. Ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

4.4. Організація надання медичної допомоги пацієнтам, які перебувають на специфічній терапії ХМЛ, або після проведення терапії БК та алоТСК.

Бажані

При зверненні лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта за консультацією, при самостійному зверненні пацієнта або особи, яка доглядає за пацієнтом, – надавати інформацію щодо можливих безпосередніх та віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень та моніторингу відповіді на специфічну терапію ІТК у зв'язку з високим ризиком відсутності відповіді на останню, виникнення прогресії лейкемічного процесу або іншої пухлини.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ХМЛ до закладу спеціалізованої допомоги:

1. Клінічний аналіз крові (загальний) із визначенням рівня тромбоцитів та ШОЕ;
2. Біохімічний аналіз крові;
3. Висновок спеціаліста з інфекційних захворювань (за показаннями);
4. Висновок рентгенолога, рентгензнімки органів грудної клітки в 2 проекціях додаються обов'язково;
5. Висновок УЗД дослідження (розміри печінки та селезінки), УЗД-знімки додаються обов'язково.

3.3. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ СПЕЦІАЛІЗОВАНУ ГЕМАТОЛОГІЧНУ, ТРЕТИННУ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ (ЗАКЛАДИ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ)

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагностика ХМЛ полягає у підтвердженні наявності злоякісного новоутворення, яке походить із мієлоїдної тканини з t(9;22)(q34;q11), так званою філадельфійською хромосомою, яку визначають за допомогою цитогенетичного дослідження та/або BCR-ABL1 транскриптом, який виявлено методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в зразках периферичної крові або кісткового мозку.

Після верифікації діагнозу обов'язковим є визначення фази ХМЛ.

Перед початком лікування необхідно проаналізувати прогностичні фактори та визначити групу ризику, до якої відноситься пацієнт, з метою оцінки його ймовірної відповіді на специфічну терапію ІТК та вибору стратегії ведення пацієнта (див. розділ IV пп. 4.1.3). Необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань до проведення специфічної терапії.

Обґрунтування

Пацієнти можуть звернутися з лейкоцитозом, симптомами інтоксикації, такими як нездужання, нічна пітливість, субфебрильна/фебрильна температура тіла та втрата ваги та/або з наявністю спленомегалії.

Під час проведення клінічної оцінки повинна бути визначена фаза ХМЛ та визначена група ризику пацієнта за шкалою Sokal, Euro або EUTOS, що дозволить обрати адекватну стратегію ведення пацієнта.

Аспірація кісткового мозку є обов'язковою не тільки для морфологічного дослідження, визначення фази ХМЛ а й також для каріотипування, молекулярно-генетичного дослідження на етапі верифікації діагнозу. Крім того, каріотипування за допомогою диференційного забарвлення хромосом (ДЗХ) метафазних клітин кісткового мозку передбачено при визначенні відповіді на терапію та моніторингу останньої. Каріотипування метафаз може виявити додаткові клональні хромосомні аномалії у Ph⁺ клітинах (KXA/Ph⁺) під час проведення специфічної терапії, які є однією з ознак акселерації лейкемії та одним із маркерів невдачі ІТК. Флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) інтерфазних ядер клітин крові може замінити ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку виключно для оцінки повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ) або у разі неможливості отримання аспірату кісткового мозку та, відповідно, проведення ДЗХ його метафазних клітин. У разі Ph негативності FISH використовують для визначення варіантних кріптичних транслокацій. Ідентифікація BCR-ABL1 транскрипта методом ПЛР зі зворотною транскрипцією (якісне визначення) в зразках периферичної крові (можливо використовувати зразки кісткового мозку) є незамінною складовою для верифікації ХМЛ та дозволяє підтвердити діагноз, зокрема у тих випадках, коли під час цитогенетичного дослідження не було виявлено t(9;22)(q34;q11). Кількісний аналіз транскриптів BCR-ABL1 в реальному часі є обов'язковим методом визначення молекулярної відповіді на терапію ІТК та її корекції. Ідентифікацію точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 використовують виключно у разі відсутності відповіді (невдачі) на терапію ІТК, або розвитку рецидиву ХМЛ. Рекомендовано проведення типування потенційних кандидатів (див. розділ 3.3 пп. 1.9) для проведення алоТСК за системою HLA та їх сиблінгів, а за умови відсутності останніх або їх несумісності – пошук HLA-сумісного неспорідненого донора. За умови верифікації лейкемії у фазі БК обов'язковим, окрім вище наведених методів дослідження, є застосування лабораторних та інструментальних досліджень, які містяться в робочій панелі діагностування та ведення гострих лейкозів (див. розділ 3.3 пп. 1.7.1-1.7.8).

Тест на вагітність необхідний для уникнення тератогенного впливу спеціального лікування на плід, якщо пацієнтка на ХМЛ є особою фертильного віку.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1.8. Збір анамнестичних даних, в т.ч. виявлення В-симптомів (див. розділ IV пп. 4.1.1).

1.9. Фізикальне обстеження, спрямоване на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстремедулярного ураження лейкемічним процесом.

- 1.10. Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливість подальшого зберігання вагітності.
 - 1.11. Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG (див. розділ IV пп. 4.1.4).
 - 1.12. Верифікація діагнозу.
 - 1.5.1. Морфологічне дослідження зразків периферійної крові з підрахунком рівня лейкоцитів, диференційованим визначенням їх кількості, та рівня тромбоцитів; визначення в загальному аналізі крові кількості гемоглобіну та еритроцитів, а також ШОЕ.
 - 1.5.2. Аспірація кісткового мозку з морфологічним дослідженням матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості – повторне отримання аспірату кісткового мозку або проведення трепано-біопсії кісткового мозку
 - 1.5.3. Каріотипування за допомогою ДЗХ метафазних (аналіз принаймні 20 метафаз) клітин кісткового мозку.
 - 1.5.4. Ідентифікація BCR-ABL1 транскрипта методом ПЛР зі зворотною транскрипцією (якісне визначення) в зразках периферичної крові (можливо використовувати зразки кісткового мозку) є незамінною складовою для верифікації ХМЛ.
 - 1.5.5. Флуоресцентна гібридизація *in situ* інтерфазних ядер (аналіз принаймні 200 ядер) клітин крові проводиться у разі Ph негативності для визначення варіантних кріптичних транслокацій, або у разі неможливості отримання метафазних пластинок клітин кісткового мозку для проведення ДЗХ.
 - 1.6. З метою уточнення стадії злоякісного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта, зміни лінії терапії ІТК та визначення тактики ведення (визначення кандидатів до алоТСК):
 - 1.6.1. Фізикальне обстеження, спрямоване на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстремедулярного ураження лейкемічним процесом (окрім селезінки).
 - 1.6.2. Лабораторні дослідження:
 - а) Загальний аналіз крові із визначенням рівня лейкоцитів, їх кількості рівня тромбоцитів; еритроцитів, гемоглобіну, ШОЕ.
 - б) Біохімічний аналіз крові (лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрасфераза, аспартаттрасфераза, глюкоза, лужна фосфатаза, сечова кислота, натрій, кальцій, калій).
 - в) Коагулограма.
 - г) Обстеження на сифіліс, ВІЛ (за згодою).
 - д) Обстеження на гепатит В, С, при позитивних результатах – кількісна ПЛР і консультація інфекціоніста.
 - е) Загальний аналіз сечі.
 - ж) Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 повинна проводитися кожні 6 місяців до досягнення великої молекулярної відповіді (BCR-ABL<0,1%), потім кожні 6 місяців терапії ІТК. Кількісна ПЛР у реальному часі кожні 3 місяці на терапії ІТК є бажаною, але не обов'язковою. Обов'язковим є інтервал моніторингу відповіді на терапію ІТК кожні 6 місяців.
 - з) Диференційне забарвлення хромосом метафаз клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 метафаз) повинне бути виконане на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, поки не буде досягнута повна цитологічна відповідь, потім кожні 12 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців.
- Як тільки досягається повна цитогенетична відповідь, може бути використаний метод FISH на клітинах крові для моніторингу відповіді на терапію ІТК. Якщо може бути забезпечений адекватний молекулярний моніторинг за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі, можливо обійтися без цитогенетичних тестів (йдеться про ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку та FISH на клітинах крові).

і) Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді (застереження, невдачі, прогресії) на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК або в будь який інший період, коли визначена відсутність відповіді на терапії, ФА або БК. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3 місяці терапії ІТК є бажаним, але не обов'язковим.

1.6.3. Інструментальні дослідження:

а) ультразвукове дослідження черевної порожнини (з визначенням розмірів селезінки та печінки) та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями;

б) електрокардіографія.

1.6.4. Визначення прогностичного індексу ризику пацієнтів із ХМЛ за шкалою Sokal, Euro або EUTOS (наведені в розділі IV пп. 4.1.3).

1.7. При підозрі трансформації ХМЛ в гострий лейкоз (фаза БК) додатково проводиться:

1.7.1. Аспірація кісткового мозку з морфологічним дослідженням матеріалу.

1.7.2. Диференційне забарвлення хромосом метафаз (з аналізом принаймні 20 метафаз) клітин кісткового мозку (бажано).

1.7.3. Флуоресцентна гібридизація *in situ* інтерфазних ядер (з аналізом принаймні 200 ядер) кісткового мозку з пробами на діагностично значущі транслокації, які характерні для гострого мієлоїдного та лімфоїдного лейкозу (бажано).

1.7.4. Імунофенотипування та цитохімічне дослідження клітин кісткового мозку.

1.7.5. Комп'ютерна томографія шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу з внутрішньовенним введенням контрасту за наявності екстрамедулярних вогнищ або/та за показаннями.

1.7.6. Хірургічна біопсія, за наявності екстрамедулярного вогнища гемопоезу (окрім печінки та селезінки), з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків для проведення диференційної діагностики. Перелік оперативних втручань, які застосовуються для діагностики: ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органа; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако-, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.

1.7.7. Люмбальна пункція – за лімфоїдного типу БК та у випадку наявності неврологічної симптоматики, та/або лейкоцитозу понад 100 тис/мкл – за мієлоїдного типу БК.

1.7.8. Ехокардіографія з визначенням систолічної функції серця.

Бажані

1.8. Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 бажано проводити кожні 3 місяці впродовж терапії ІТК.

1.9. Типування потенційних кандидатів на проведення алоТСК за системою HLA та їх сиблінгів; при їх відсутності або несумісності – пошук HLA-сумісного неродинного донора.

Потенційними кандидатами на проведення алоТСК є:

- пацієнти в ХФ групи високого ризику за шкалою Sokal або Euro, або EUTOS;
- пацієнти з додатковими КХА/Ph+;
- пацієнти із T315I мутацією кіназного домену BCR-ABL1;
- пацієнти із відсутністю відповіді (застереження, невдачі, прогресії (рецидиву)) на іма-тиніб або нілотиніб в якості першої лінії терапії.
- неліковані пацієнти, яким лейкоз діагностовано в ФА або БК.

2. Госпіталізація

Положення протоколу

До спеціального структурного підрозділу пацієнт з підозрою на ХМЛ скеровується лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом, гематологом, іншим лікарем-спеціалістом.

Обґрунтування

Запідозрений діагноз ХМЛ потребує проведення інвазивних діагностичних процедур, спеціального лікування при відсутності протипоказань та моніторингу відповіді на специфічну терапію.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Ознайомити пацієнта з переліком можливих діагностичних процедур, очікуваними ризиками, отримати перед госпіталізацією до стаціонару та погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції і знеболення (форма № 003-6/о), погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 003/о).

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування ХМЛ полягає в застосуванні хіміо-, імунотерапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, фази лейкемічного процесу, певних властивостей клону. АлоТСК залишатиметься важливою для лікування пацієнтів, які не реагують на довгострокову терапію ІТК.

Обґрунтування

Вибір лікування ХМЛ визначається фазою захворювання, загальним станом пацієнта, додатковими даними, які характеризують певні властивості клону, зокрема точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1, що є одними з факторів, які враховується під час вибору ІТК за умови невдачі таргетної терапії, як першої так і наступних ліній.

Під час визначення, чи є пацієнт хворий на ХМЛ потенційним кандидатом для проведення алоТСК, береться до уваги група ризику, яку визначають за шкалою Sokal або Euro, або EUTOS, до якої він відноситься та наявність додаткових КХА/Ph+. Хоча, алоТСК залишатиметься важливою для лікування пацієнтів, які не реагують на довгострокову терапію ІТК (див. розділ IV пп. 4.2.4).

Оцінка ефективності терапії ХМЛ має бути заснована на визначенні рівня гематологічної, молекулярної та цитогенетичної відповіді.

Необхідні дії лікаря

3.1. Призначити спеціальне лікування та обстеження в процесі лікування.

3.2. Моніторинг ефективності терапії ІТК за допомогою визначення рівня клінічної, молекулярної та цитогенетичної відповіді:

а) Проведення розгорнутого загального аналізу крові один раз на 15 днів до досягнення повної гематологічної ремісії, у подальшому кожні 3 місяці.

б) Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 за міжнародною шкалою бажано проводити кожні 6 місяців до досягнення великої молекулярної відповіді, потім кожні 6 місяців терапії ІТК. Кількісна ПЛР у реальному часі кожні 3 місяці є бажаною, але не обов'язковою, обов'язковим є інтервал моніторингу відповіді на терапію ІТК кожні 6 місяців.

в) Диференційне забарвлення хромосом метафазних клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 клітин) повинне бути виконане на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, поки не буде досягнута повна цитогенетична відповідь, потім кожні 12 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців. Як тільки досягається повна цитогенетична відповідь, може бути використаний метод FISH на клітинах крові. Якщо забезпечено адекватний молекулярний моніторинг, можливо не проводити цитогенетичні тести.

3.3. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді (застереження, невдачі, прогресії (рецидив)) на 3, 6 і 12 місяць терапії, або в будь який інший період, коли визначена відсутність відповіді на терапії, ФА або БК. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3 місяці є бажаним, але не обов'язковим.

3.4. Виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Бажані

Типування пацієнтів за системою HLA та їх сиблінгів, за умови відсутності останніх або несумісності пошук HLA-сумісного неспорідненого донора, якщо є покази для проведення алоТСК та за умови, що типування не проводилось раніше.

Перелік кандидатів для проведення алоТСК (див. розділ 3.3 пп. 1.9).

4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

Положення протоколу

При виписуванні зі стаціонару пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Обґрунтування

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

1. Завершення запланованого об'єму терапії;
2. Відсутність ускладнень терапії, що потребують лікування в стаціонарі;
3. Неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 4.1. Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о).
- 4.2. Надати пацієнтам, які отримують терапію ІТК, ІНФ- α , гідроксисечовиною та/або перенесли лікування БК та аллоТСК, інформацію про можливі безпосередні та віддалені побічні ефекти лікування (див. розділ IV пп. 2.1 та додаток 1), необхідність моніторингу відповіді на терапію, яку здійснюють за допомогою загально-клінічного, цитогенетичного, молекулярно-генетичного дослідження, а також періодичне проведення інших досліджень відповідно до плану диспансеризації.
- 4.3. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

5. Диспансерне спостереження

Положення протоколу

В зв'язку з високою небезпекою виникнення невдачі на терапію ІТК, прогресії клонального мієлопроліферативного процесу, а саме розвитку ФА, БК, та іншої пухлини пацієнти з ХМЛ підлягають диспансеризації з плановими оглядами в закладі спеціалізованої допомоги, в якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Пацієнти з ХМЛ підлягають диспансерному спостереженню довічно.

Обґрунтування

Обстеження відповідно до плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню невдачі на терапії ІТК, прогресії клонального мієлопроліферативного процесу, а саме розвитку ФА, БК та/або іншої пухлини.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Забезпечити ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о) та відображення в ній заходів із диспансеризації.

План диспансеризації

1. **Обстеження, які виконуються до досягнення ПГВ.** Проведення розгорнутого загального аналізу крові через кожні 15 днів до досягнення повної гематологічної ремісії, у подальшому кожні 3 місяці;
2. **Обстеження, які виконуються до досягнення ПЦВ.** Цитогенетичні дослідження методом ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 клітин) кожні 3 місяці є бажаним, обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців. Диференційне забарвлення хромосом може бути замінене на FISH клітин крові тільки тоді, коли була досягнута повна цитогенетична відповідь. Якщо може бути забезпечений адекватний молекулярний моніторинг за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі, можливо обійтися без цитогенетичних тестів (ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку та FISH на клітинах крові).
3. **Обстеження, які виконуються до досягнення ВМВ.** Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 за міжнародною шкалою повинна проводитися кожні 6 місяців до досягнення великої молекулярної відповіді, потім кожні 6 місяців терапії ІТК. Кількіс-

на ПЛР у реальному часі кожні 3 місяці є бажаною, але не обов'язковою, обов'язковим є інтервал моніторингу відповіді на терапію ІТК кожні 6 місяців.

4. **Обстеження, які виконуються у разі відсутності відповіді.** Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді (застереження, невдачі, прогресії (рецидиву)) на 3, 6 і 12 місяць терапії. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3-му місяці є бажаним, але не обов'язковим.

5. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення розмірів печінки, селезінки, збільшених периферичних лімфатичних вузлів, виявлення екстремедулярних вогнищ ураження лейкомічним процесом.

6. Лабораторні дослідження біохімічних показників кожні 3 місяці (лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрансфераза, аспартаттрансфераза, рівень глюкози, лужна фосфатаза, калію, кальцію, натрію);

7. **Один раз на 6 місяців:**

7.1. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями;

7.2. Електрокардіографія/Ехокардіографія;

8. **Один раз на 12 місяців** рентгенографія органів грудної клітки в 2-х проекціях.

9. **При появі ознак прогресії** захворювання, появу іншої пухлини – див. п. 2 Діагностика розділу 3.3.

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики (Eastern Cooperative Oncology Group, 2012)

Дослідження	На момент верифікації	Оцінка відповіді	Моніторингу отриманої відповіді
Проведення розгорнутого загального аналізу крові	так	Один раз на 15 днів до досягнення ПГВ	З моменту досягнення ПГВ кожні 3 місяці
Аспірація кісткового мозку з цитоморфологічним дослідженням	так	ні	ні
Диференційне забарвлення хромосом метафазних клітин кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 клітин)	так	На 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, поки не буде досягнута ПЦВ	Із моменту визначення ПЦВ кожні 12 місяців
FISH на клітинах крові	ні	ні	Як тільки досягається ПЦВ, може бути використаний метод для моніторингу відповіді на терапію, за відсутності можливості молекулярного моніторингу
Ідентифікація BCR-ABL1 транскрипта методом ПЛР зі зворотною транскрипцією (якісне визначення) в зразках периферійної крові	так	ні	ні
Кількісна РК-ПЛР для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 за міжнародною шкалою	ні	Кожні 6* місяців терапії ІТК до досягнення ВМВ	Як тільки досягнуто ВМВ кожні 6* місяців терапії ІТК
Визначення точкових мутацій кіназного домену	За умови верифікації діа-	ні	За умови застереження, невдачі, прогресії (рецидиву), які

BCR-ABL1	гнозу в ФА або БК	визначають на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, або в будь який інший період, коли визначена відсутність відповіді на терапії, ФА або БК
----------	-------------------	--

*Проведення кількісної ПЛР в реальному часі кожні 3 місяці, бажане, але не обов'язкове. Обов'язковим є проведення кількісної ПЛР не рідше ніж кожні 6 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингування рівня відповіді на терапію також є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3 місяці є бажаним, але не обов'язковим.

4.1.1. Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога

<ul style="list-style-type: none"> Лейкоцитоз зі змінами в лейкоцитарній формулі – збільшення кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитоз у загальному аналізі крові. Збільшення селезінки (спленомегалія).
<p>СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми):</p> <ul style="list-style-type: none"> Нічне профузне спітніння впродовж 1-го місяця без ознак інфекції. Значна втома. Температура тіла вище 38⁰ С не менш ніж 2 тижні без ознак інфекції. Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців.

4.1.2. Список критеріїв для визначення хронічної фази, фази акселерації та бластної кризи відповідно до рекомендацій ELN і ВООЗ.

Фази	Критерії
Хронічна фаза	Відсутність критеріїв для встановлення ФА або БК
Фаза акселерації	
Критерії ELN	<ul style="list-style-type: none"> - Бласти в крові або кістковому мозку 15-29 %, або бласти та промієлоцити в крові, або кістковому мозку, більше ніж 30 %, з бластами < 30 % - Базофіли в крові ≥ 20 % - Стійка тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9$ /л), що не є наслідком терапії - Клональні хромосомні аномалії в Ph⁺ клітинах (КХА/Ph⁺) внаслідок основних сценаріїв еволюції при лікуванні
Критерії ВООЗ	<ul style="list-style-type: none"> - Бласти в крові або кістковому мозку 10-19 % - Базофіли в крові ≥ 20 % - Стійка тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9$ /л), що не є наслідком терапії - КХА/Ph⁺ при лікуванні - Тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9$ /л), що не відповідає на лікування - Збільшення розмірів селезінки і збільшення кількості лейкоцитів, що не відповідають на лікування
Бластна криза	
Критерії ELN	<ul style="list-style-type: none"> - Бласти в крові або кістковому мозку ≥ 30 % - Екстрамедулярне ураження, крім селезінки
Критерії ВООЗ	<ul style="list-style-type: none"> - Бласти в крові або кістковому мозку ≥ 20 % - Екстрамедулярне ураження, крім селезінки - Великі викиди або кластери бластів у біоптатах кісткового мозку

4.1.3. Розрахунок відносного ризику при ХМЛ

Дослідження	Розрахунок	Визначення ризику за розрахунком
Sokal et al., 1984	Експ $0,0116 \times (\text{вік у роках} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{селезінка} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{кількість тромбоцитів}$	Низький ризик $< 0,8$; середній ризик $0,8-1,2$; ви-

	700) - 0,563] + 0,0887 x (бластні клітини – 2,10)	сокий ризик > 1,2
Euro Hasford et al., 1998	0,666 коли вік ≥ 50 років + (0,042 x селезінку) + 1,0956 коли кількість тромбоцитів > 1500 x 10L + (0,0584 x бластні клітини) + 0,20399 коли базофіли > 3% + (0,0413 x еозинофіли) x 100	Низький ризик ≤ 780; середній ризик 781-1480; високий ризик > 1480
EUTOS Hasford et al., 2011	Селезінка x 4 + базофіли x 7	Низький ризик ≤ 87; високий ризик > 87

Вік в роках. Селезінка в сантиметрах нижче краю реберної дуги (максимальна відстань). Бластні клітини, еозинофіли і базофіли у відсотках до диференціалу периферичної крові. Всі ці фактори повинні бути зібрані до початку будь-якого лікування.

4.1.4. Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	–
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність з зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50		
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної	40	Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу	3
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30		
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Пацієнт помирає	0		

4.2. Лікування ХМЛ та оцінка відповіді на лікування

Вибір лікування ХМЛ визначається фазою захворювання, загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлинного клону (мутаційний статус) і організму пацієнта. Оцінки терапевтичної ефективності мають бути засновані на клінічних результатах, але оскільки дані клінічних результатів вимагають тривалого часу спостереження, оцінки залежать від так званих ранніх сурогатних маркерів, а саме молекулярної та цитогенетичної відповіді.

Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування:

- Стан за шкалою ECOG 4 бали.
- Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної та будь якої іншої системи важкого ступеня.
- Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III- IV ступеня за STCAE (додаток 4) до усунення проявів токсичності.

4.2.1. Хронічна фаза, рекомендації щодо 1, 2 і наступних ліній лікування

1 лінія
- Іматиніб 400 мг один раз на день (основна опція серед ІТК) або нілотиніб 300 мг двічі на день (додаткова опція серед ІТК)
- Гідроксисечовина ± ІФН-α
- Монотерапія ІФН-α
- HLA типування пацієнтів та сиблінгів тільки для пацієнтів у випадку базового застереження (ви-

сокий ризик, KХА/Ph+ за основним сценарієм еволюції)
2 лінія, невдача терапії з іматинібом в дозі 400 мг на день першої лінії - Іматиніб 400 мг двічі на день - Нілотиніб 400 мг двічі на день - Гідроксисечовина ± ІФН-α - Монотерапія ІФН-α - HLA типування пацієнтів та сиблінгів
2 лінія, невдача терапії з нілотинібом першої лінії - АлоТСК від HLA сумісних братів/сестер. Пошук неспорідненого донора стовбурових клітин. Розгляд іншої алоТСК.
3 лінія, невдача, і/або непереносимість, двох ІТК - Гідроксисечовина ± ІФН-α - Монотерапія ІФН-α - АлоТСК рекомендується для всіх пацієнтів, які підходять для процедури
Будь-яка лінія, мутації Т315І - АлоТСК від HLA сумісних братів/сестер. Пошук нерідного донора стовбурових клітин.

У першій лінії терапії використовується іматиніб у дозі 400 мг один раз на добу або 300 мг нілотиніб двічі на день. При другій або наступній лінії терапії використовуються іматиніб при стандартному або більш високому дозуванні (400 мг двічі на добу) або нілотиніб 400 мг двічі на добу. При переході від одного ІТК до іншого завжди має братися до уваги наявність і тип мутації, побічні ефекти і токсичність попереднього ІТК, а також різні супутні захворювання, які можуть виникнути з різними ІТК. Визначення непереносимості може бути іноді об'єктивним і засновуватися на фактичних даних, але іноді може бути суб'єктивним.

Гідроксисечовина може застосовуватись до початку терапії ІТК, поки діагноз ХМЛ не було підтверджено за допомогою молекулярних та/або цитогенетичних методів дослідження. У випадках неможливості забезпечення пацієнта препаратами ІТК, коли ІТК (іматиніб або нілотиніб) не можуть бути використані, гідроксисечовина та/або ІФН-α може застосовуватись і після встановлення діагнозу ХМЛ.

Токсичність іматинібу

Токсичність	Рекомендації щодо введення
Гематологічна	<p><i>Хронічна фаза ХМЛ.</i> Абсолютна кількість нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $<50,0 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано: відміна іматиніб до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$. Стартова доза іматиніб становить 400 мг/добу. У випадку повторного зниження абсолютної кількості нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ відміна іматиніб до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$, а відновлення терапії іматинібом розпочинати зі стартової дози 300 мг/добу.</p>
	<p><i>Фаза акселерації ХМЛ.</i> Абсолютна кількість нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $<10,0 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано: редукція дози іматиніб до 400 мг/добу. У випадку цитопенії, яка триває більше 2-х тижнів рекомендовано знизити дозу іматиніб до 300 мг/добу. У випадку цитопенії, яка триває більше 4-х тижнів рекомендовано відмінити іматиніб до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 20,0 \times 10^9/\text{л}$. Стартова доза іматиніб становить 300 мг/добу. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може застосовуватись за</p>

	<p>умови резистентної нейтропенії. Анемія III та IV ступеня. Застосування препаратів стимулюючих еритропоез не рекомендовано.</p>
Негематологічна	<p><i>Гепатотоксичність</i> Рівень білірубіну > 3-х верхніх меж норми або трансамінази >5-ти верхніх меж норми. Рекомендовано: відміна іматинібу до відновлення рівня білірубіну <1,5 верхніх меж норми або трансаміназ <2,5 верхніх меж норми. Відновлення застосування іматинібу розпочинають зі зменшення попередньої дози (розвиток гепатотоксичності на дозі іматинібу 400 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 300 мг/добу; розвиток гепатотоксичності на дозі іматинібу 600 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 400 мг/добу; розвиток гепатотоксичності за дози іматинібу 800 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 600 мг/добу).</p> <p><i>Нефротоксичність</i> Стартова доза іматинібу у пацієнтів із кліренсом креатиніну 20-39 мг/хв повинна бути на 50 % менша від тієї, що рекомендована, у наступному дозу збільшують до максимально переносимої (доза вище 400 мг/добу не рекомендована). Застосування дози іматинібу понад 600 мг/добу у пацієнтів із кліренсом креатиніну 40-59 мг/хв. не рекомендовано.</p> <p><i>Кардіотоксичність</i> Затримка рідини (гідроторакс, гідроперикард, асцит, набряки). Рекомендовано: редукція дози до максимально переносимої, застосування діуретиків. Оцінка систолічної функції лівого шлуночка за допомогою ЕХО-КГ.</p> <p><i>Судоми</i> Рекомендовано: застосування препаратів кальцію.</p> <p><i>Свербіж шкіри</i> Рекомендовано: місцеве або системне застосування стероїдів, редукція дози іматинібу, перерви в його застосуванні.</p>

Токсичність нілотинібу

Токсичність	Рекомендації щодо введення
Гематологічна	<p>Абсолютна кількість нейтрофілів <math>1,0 \times 10^9 / \text{л}</math> та/або тромбоцитів <math>50,0 \times 10^9 / \text{л}</math>.</p> <p>Рекомендація: утримуватись від застосування нілотинібу до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9 / \text{л}$. У випадку цитопенії, яка триває менше 2 тижнів відновлення терапії нілотинібом із попередньої дози, яка застосовувалась.</p> <p>У випадку цитопенії, яка триває більше 2-х тижнів рекомендовано знизити дозу нілотинібу до 400 мг/добу.</p> <p>Гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор може застосовуватись за умови стійкої нейтропенії.</p> <p>Анемія III та IV ступеня. Застосування еритропоетинів не рекомендовано.</p>
Негематологічна	<p>Кардіотоксичність Корегована величина інтервалу QT- QTc > 480мс. Рекомендовано: відміна нілотинібу. Визначення концентрації калію та магнію в сироватці крові пацієнта. За умови порушення рівня калію та магнію в сироватці крові корекція їх концентрації. За QTc < 450 мкс відновлення застосування нілотинібу із поступовим збі-</p>

	<p>льшенням дози до попередньої впродовж 2-х тижнів. За QTc від 450 до 480 мкс відновлення застосування нілотинібу із поступовим збільшенням дози до 400 мг/добу впродовж 2-х тижнів. За умови QTc > 480 мкс при використанні нілотинібу в дозі 400 мг/добу відміна препарату.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЕКГ повинно проводитись приблизно кожні 7 днів після будь-якої корекції дози нілотинібу. • Запобігати використанню інгібіторів СYP3A4, які сприяють пролонгації інтервалу QT. <p>До початку терапії нілотинібом визначення концентрації калію та магнію в сироватці крові пацієнта. За умови порушення рівня калію та магнію в сироватці крові корекція їх концентрації.</p>
	<p>Підвищення рівня ліпази або амілази, або білірубіну, або трансаміназ, яке відповідає ≥ 3-му рівню токсичності. Рекомендовано: Утримуватись від застосування нілотинібу та моніторингу ліпази, або амілази сироватки крові, або рівня білірубіну та трансаміназ. Відновити лікування нілотинібом у дозі 400 мг один раз на добу, якщо рівень ліпази сироватки крові або амілаза, або білірубіну, або трансаміназ повертається до такого, який відповідає ≤ 1 рівня токсичності.</p>
	<p>Печінкова недостатність (легка, помірна, важка) у хворих на ХМЛ в ХФ Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 200 мг два рази на добу із подальшою ескалацією дози до 300 мг два рази на добу.</p>
	<p>Легка та помірна печінкова недостатність у хворих на ХМЛ у ФА Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 300 мг двічі на добу із подальшою ескалацією дози до 400 мг двічі на добу. Важка печінкова недостатність. Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 200 мг двічі на добу із подальшою ескалацією дози до 300 мг двічі на добу та в наступному до 400 мг два рази на добу.</p>
	<p>Хронічне оклюзійне захворювання артерій Рекомендовано: нілотиніб повинен бути відмінений пацієнтам із підтвердженим хронічним оклюзійним захворюванням артерій.</p>

4.2.2. Рекомендації щодо стратегії лікування ХМЛ у ФА або БК

ФА у вперше діагностованих раніше нелікованих ІТК пацієнтів	<ul style="list-style-type: none"> - 400 мг іматинібу двічі на добу (основна опція серед ІТК) або 400 мг нілотинібу двічі на добу (додаткова опція серед ІТК) - Пошук донора стовбурових клітин <p>Потім рекомендується алоТСК для пацієнтів у ФА, які не досягають оптимальної відповіді. Хіміотерапія може знадобитися до алоТСК, щоб контролювати захворювання.</p>
БК у вперше діагностованих раніше нелікованих ІТК пацієнтів	<ul style="list-style-type: none"> - 400 мг іматинібу двічі на добу - Пошук донора стовбурових клітин <p>Потім рекомендується алоТСК для всіх пацієнтів у БК. Хіміотерапія може знадобитися до алоТСК, щоб контролювати захворювання.</p>
ФА і БК, як прогресування ХФ, у раніше лікованих ІТК пацієнтів	<p>Будь-який з ІТК, який не був використаний до прогресування, потім алоТСК у всіх пацієнтів. Нілотиніб не рекомендовано для терапії пацієнтів у БК. Хіміотерапія часто необхідна, щоб пацієнти мали змогу отримати алоТСК.</p>

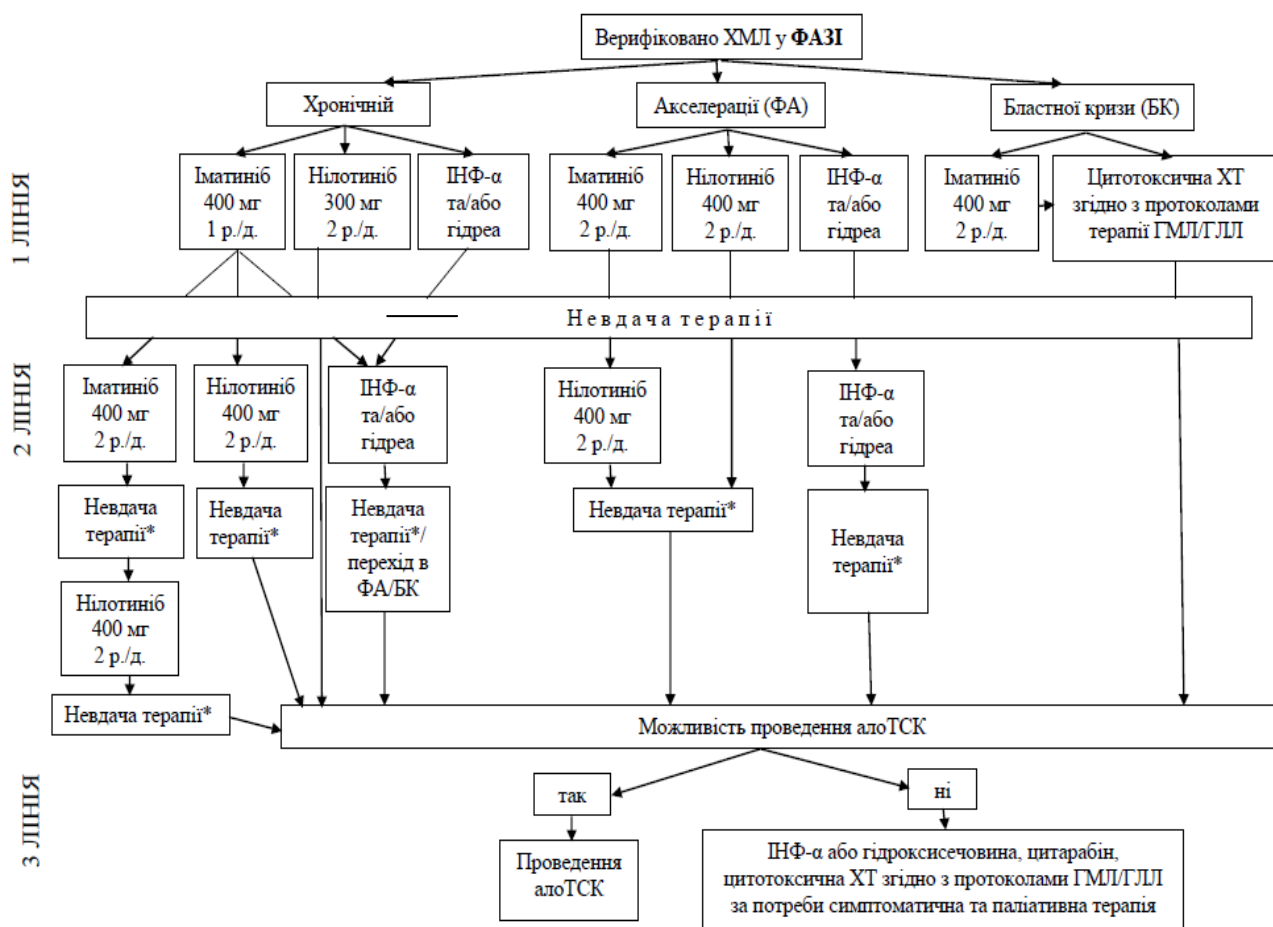
У пацієнтів, які раніше не лікувалися, ФА, як вважають, близька до високого ризику ХФ, тому

ІТК мають пріоритет. У пацієнтів, які прогресують до ФА або БК під час терапії ІТК, відповідь на будь-яке подальше лікування є слабшою і менш тривалою, тому для всіх пацієнтів, які підходять для процедури, рекомендується алоТСК. Проте, у цих пацієнтів не тільки ІТК, але і цитотоксична хіміотерапія може бути необхідною, аби повернути певну ступінь ремісії, щоб дозволити аллоТСК. У разі неконтрольованої стійкої БК алоТСК не рекомендується. Всі рекомендації щодо алоТСК передбачають, що пацієнт підходить для цієї процедури.

4.2.3. Лікування хворих з бластною кризою хронічного мієлоїдного лейкозу

Лікування пацієнтів в фазі БК проводиться відповідно до її варіанту (лімфоїдного або мієлоїдного) за протоколами терапії лімфоїдної або мієлоїдної гострої лейкемії.

4.2.4. Загальні рекомендації щодо стратегії ведення відповідно до фази, у якій верифіковано захворювання



4.3.1. Визначення відповіді на лікування пацієнтів з ХМЛ

Оцінка відповіді	Критерії
Повна гематологічна відповідь (ПГВ)	<ul style="list-style-type: none"> - відсутність спленомегаалії; - відсутність у результатах аналізу периферичної крові незрілих форм гранулоцитів, таких як міелоцити, проміелоцити або бласти; - лейкоцити > 10 т/л; - тромбоцити < 450 т/л; - базофіли < 5%.
Цитогенетична відповідь (ЦГВ)	<p>Повна цитогенетична відповідь (ПЦГВ):</p> <ul style="list-style-type: none"> - відсутність Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ або < 1% BCR-ABL1 + інтерфазних ядер, які визначено методом FISH. <p>Часткова цитогенетична відповідь (ЧЦГВ):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1%-35% Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ. <p>Мала цитогенетична відповідь (МЦГВ)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 36%-65% Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ. <p>Мінімальна цитогенетична відповідь (МіЦГВ):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 66%-95% Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ.
Молекулярна відповідь (МВ)	<p>Велика молекулярна відповідь (ВМР)</p> <ul style="list-style-type: none"> - рівень BCR-ABL1 транскрипту ≤0,1% за міжнародною шкалою. <p>Лейкоз, який не визначається молекулярно (ЛНМ)</p> <ul style="list-style-type: none"> - BCR-ABL1 транскрипт не визначається за допомогою РК-ПЛР.
Рецидив	<ul style="list-style-type: none"> - Будь які ознаки втрати гематологічної або цитогенетичної відповіді на терапію. - Збільшення BCR-ABL1 транскрипту на 1 логарифм із втратою ВМР (результати отримані два рази поспіль).

* всі критерії повинні бути виконані

4.3.2. Рекомендації щодо цитогенетичного і молекулярного моніторингу

На момент постановки діагнозу	<ul style="list-style-type: none"> - Метод диференційного забарвлення хромосом (ДЗХ) метафазних клітин кісткового мозку; - FISH в разі Ph негативності, визначити варіантні, кріптичні транслокації**; - Якісна ПЛР (визначення типу транскрипту).
Під час лікування ІТК	<ul style="list-style-type: none"> - Кількісна ПЛР у реальному часі (РК-ПЛР) для визначення рівня транскриптів BCR/ABL1 за міжнародною шкалою повинен проводитися кожні 3* місяці до досягнення ВМВ (BCR-ABL1 ≤ 0,15, або МВ), потім кожні від 3-х* до 6-ти місяців; та/або - ДЗХ метафазних клітини кісткового мозку (принаймні 20 клітин) повинне бути виконане на 3-му*, 6-му і 12-му місяцях, поки не буде досягнута ПЦВ, потім кожні 12 місяців. Як тільки досягається ПЦВ, може бути використаний метод FISH на клітинах крові. Якщо може бути забезпечений адекватний молекулярний моніторинг, можна обійтися без цитогенетичних тестів.
Невдача, прогресування під час лікування ІТК	<ul style="list-style-type: none"> - РК-ПЛР, мутаційний аналіз і ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку. Імунофенотипування у БК.
Застереження під час лікування ІТК	<ul style="list-style-type: none"> - Молекулярні та цитогенетичні тести необхідно проводити частіше. ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку рекомендується при мієлодисплазії або КХА/Ph- за залученням 7-ї хромосоми.

*Проведення кількісної ПЛР в реальному часі кожні 3 місяці, бажане, але не обов'язкове. Обов'язковим є проведення кількісної ПЛР не рідше ніж кожні 6 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3-му місяці моніторингу рівня відповіді на терапію також є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців. ** FISH на клітинах крові також проводиться в разі неможливості отримання метафазних пластинок клітин кісткового мозку для проведення ДЗХ.

Рівень відповіді на терапію ІТК може бути оцінено або за допомогою молекулярних тестів, або тільки за допомогою цитогенетичних тестів, залежно від можливостей місцевої лабораторії, але, коли це можливо, рекомендується проведення і цитогенетичних, і молекулярних тестів, поки не буде досягнуто ПЦВ і ВМВ. Потім може бути достатньо РК-ПЛР. Мутаційний аналіз звичайним секвенуванням Сенгера рекомендується у разі прогресування, невдачі і застереження. У разі невдачі, застереження та розвитку мієлодиспластичних ознак (неочікувана лейкопенія, тромбоцитопенія або анемія), рекомендовано проведення методу диференціального забарвлення хромосом (ДЗХ) метафазних клітин кісткового мозку.

FISH = флуоресцентна гібридизація in situ. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах

4.3.3. Визначення відповіді на ІТК (будь-які ІТК), перша лінія

	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Базовий рівень	Н/д	- Високий ризик, або - КХА/Ph+, основний сценарій еволюції	Н/д
3 місяці	BCR-ABL1 \leq 10 % та/або Ph+ \leq 35 %	BCR-ABL1 > 10 %, та/або Ph+ 36-95 %	Немає ПГВ, та/або Ph+ > 95 %
6 місяців	BCR-ABL1 < 1 % та/або Ph + 0	BCR-ABL1 1-10 %, та/або Ph + 1-35 %	BCR-ABL1 > 10 %, та/або Ph + > 35 %
12 місяців	BCR-ABL1 \leq 0,1 %	BCR-ABL1 0,1-1 %	BCR-ABL1 > 1 %, та/або Ph + > 0
Потім, і в будь-який час	BCR-ABL1 \leq 0,1 %	ССА/Ph- (-7, or 7q)	Втрата ПГВ Втрата ПЦВ Підтверджена втрата ВМВ* Мутації КХА/Ph +

* У двох послідовних тестах, один з яких з рівнем транскриптів BCR-ABL1 \geq 1 %. Н/д = немає даних. ВМВ = BCR-ABL1 \leq 0,1 % = МВ^{3.0} або краще. КХА/Ph+ = клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах

Визначення є однаковим для пацієнтів в ХФ, ФА і БК, і застосовується до терапії другої лінії, коли лікування першої лінії було змінено через непереносимість. Відповідь може бути оцінена за допомогою молекулярного або цитогенетичного методу, але, коли це можливо, рекомендуються обидва. Порогові значення були використані для визначення меж між оптимальним значенням і застереженням, а також між застереженням і невдачею. Оскільки порогові значення піддаються коливанням, у випадку цитогенетичних або молекулярних даних, близьких до вказаних значень, рекомендується повторення досліджень. Через 12 місяців, якщо досягається ВМВ, відповідь може бути оцінена за допомогою РК-ПЛР кожні 3-6 місяців, а цитогенетичні тести потребуються лише у разі відмови або якщо немає можливості провести стандартизоване молекулярне тестування, або у разі ознак субоптимальної відповіді або невдачі лікування. Зверніть увагу, що ВМВ (МВ або краще) є оптимальним для виживаності, але більш глибока відповідь, ймовірно, буде необхідною для успішного припинення лікування.

4.3.4. Визначення відповіді на 2-гу лінію терапії, у разі невдачі іматинібу

	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Базовий рівень	Н/д	Немає ПГВ або втрата ПГВ на іматиніб, або недостатня ЦВ ІТК першої лінії ТКІ, або високий ризик	Н/д
3 місяці	BCR-ABL1 \leq 10 % та/або Ph+ < 65 %	BCR-ABL1 > 10 % та/або Ph+ 65-95 %	Немає ПГВ або Ph+ > 95 %, або нові мутації
6 місяці	BCR-ABL1 \leq 10 % та/або Ph + < 35 %	Ph+ 35-65 %	BCR-ABL1 > 10 %, та/або Ph + > 65 %, та/або нові мутації
12 місяців	BCR-ABL1 < 1 % та/або Ph + 0	BCR-ABL1 1-10 % та/або Ph+ 1-35 %	BCR-ABL1 > 10 %, та/або Ph + > 35 %, та/або Нові мутації
Потім, і в будь-який час	BCR-ABL1 \leq 0,1%	ССА/Ph- (-7 or 7q-) або BCR-ABL1 > 0,1 %	Втрата ПГВ або втрата ПЦВ, або ЧЦВ Нові мутації Підтверджена втрата ВМВ* КХА/Ph +
* У двох послідовних тестах, один з яких з рівнем транскриптів BCR-ABL1 \geq 1 %. Н/д = немає даних. КХА/Ph+ = клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах			

4.3.5. Визначення подальшої стратегії ведення хворих відповідно до результату оцінки відповіді на терапії ХМЛ

Рівень відповіді	Рекомендація
Оптимальна відповідь	Продовження, специфічної терапії, яка обрана.
Невдача	Зміна терапії, яка проводиться.
Застереження	Оцінка перебігу захворювання та рівень відповіді на специфічну терапію потребують частішого контролю, що дозволяє своєчасно змінити терапію у разі визначення її невдачі.

4.3.6. Визначення стратегії ведення хворих на ХМЛ відповідно до результату визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1

Мутації	Рекомендована терапія
T315I	Розглядається алоТСК
V299I	Розглядається нілотиніб
T315A	Розглядається нілотиніб або іматиніб
F317L/V/I/SY	Розглядається нілотиніб
Y253H, E255K/V, F359V/SI	Розглядається алоТСК
Інші мутації	Розглядається терапія високими дозами іматинібу (800 мг/доба) або нілотинібу

4.4. Реабілітація

Реабілітація пацієнтів, які перенесли лікування з приводу ХМЛ, направлена на позбавлення медичних, соціальних, трудових проблем. Важливою є психосоціальна та трудова реабілітація, яка може бути реалізована як індивідуальна робота з психологом, так і шляхом участі пацієнтів в діяльності волонтерських організацій, асоціацій пацієнтів хворих на ХМЛ.

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛКПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛКПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Вимоги до установ, що надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, які повинні періодично підвищувати кваліфікацію з питань діагностики та паліативної допомоги при злоякісних новоутвореннях на короткотермінових курсах в регіональному онкологічному закладі. В сільській місцевості допомога може надаватись фельдшерами (медичними сестрами загальної практики).

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вимоги до установ, що надають вторинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікар-гематолог. Медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, рентгенолога, лікаря-лаборанта.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Рентгенодіагностичне обладнання, ультразвуковий діагностичний апарат, електрокардіограф, лабораторне обладнання, загальноклінічне обладнання та інше відповідно до табеля оснащення.

5.3. Вимоги до установ, що надають третинну медичну допомогу

5.3.1. Кадрові ресурси

Лікарі: гематолог. Медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, анестезіолог, лікар-лаборант, патологоанатом.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення)

1. Антинеопластичні засоби: Гідроксисечовина, Іматиніб, Нілотиніб, Цитарабін.
2. Інтерферони: Інтерферон альфа-2b.
3. Колоніестимулюючі фактори: гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

6.1. Перелік індикаторів

- 6.6. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин;
- 6.7. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з ХМЛ;
- 6.8. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.
- 6.9. Відсоток випадків ХМЛ, виявлених впродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

6.10. Вживаність пацієнтів з ХМЛ.

6.11. Відсоток випадків ХМЛ, виявлених впродовж звітнього періоду, для яких діагноз підтверджено цитогенетично та/або молекулярно-генетично.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1. А) Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) на первинному рівні охорони здоров'я регіону. Якість медичної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 р. – 90 %

2016 р. та подальший період – 100 %.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем загальної практики - сімейним лікарем/дільничним терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2. А) Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з ХМЛ.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам хворим на ХМЛ, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються закладами спеціалізованої допомоги, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з ХМЛ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам хворим на ХМЛ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ХМЛ.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3. А) Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики - сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) впродовж звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, а також наявність або відсутність повторних загострень захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються

до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар загальної практики - сімейний лікар/дільничий терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги) має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий та перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: лікар загальної практики - сімейний лікар/дільничий терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничими терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки. При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о), затвердженої наказом МОЗ України № 110 від 14 лютого 2012 року «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування» (далі - форма № 025/о) або Реєстраційній карті хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о), затвердженої наказом МОЗ України № 302 від 27 грудня 1999 року «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в поліклініках (амбулаторіях)» (далі - форма № 030-6/о) – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничим терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма № 025/о, форма № 030-6/о).

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничих терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини), з ХМЛ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта впродовж звітного періоду.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ХМЛ, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги). Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о);

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ХМЛ лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о), вкладний листок № 2 "Щорічний епікриз на диспансерного хворого". Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.4. А) **Відсоток випадків ХМЛ, виявлених впродовж звітнього періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.**

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), що надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітнього періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітнього періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.5. А) **Виживаність пацієнтів з ХМЛ.**

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією хворих. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток пацієнтів, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток пацієнтів, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан пацієнтів, що перебувають на онкологічному обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан пацієнтів, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки, слід зважати на загалом недостатню кількість хворих для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності пацієнтів з ХМЛ, встановлені в 2000-2005 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України №11 «Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_11/pdf/6_13_surv_tbl.pdf). Цільовий (ба-

жаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), що надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Показник відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан пацієнта менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуються.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів на ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта пацієнта на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість хворих на ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.6. А) Відсоток випадків ХМЛ, виявлених впродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено цитогенетично та/або молекулярно-генетично.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), що надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ХМЛ, зареєстрованих зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт цитогенетичного та/або молекулярно-генетичного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є:
Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-б/о).
е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

В.о. директора Медичного департаменту МОЗ України

В. Кравченко

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу», 2015.
2. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України від 30.12.1992 № 208 «Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню».
4. Наказ МОЗ України від 22.01.1996 № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».
5. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».
6. Наказ МОЗ України від 17.07.1996 № 214 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості гематологічної допомоги населенню України».
7. Наказ МОЗ України від 21.12.2009 № 954 «Про затвердження Примірною табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».
8. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 р. № 1150 «Про затвердження Примірною табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
9. Наказ МОЗ України від 31.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
10. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
11. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».
12. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 735 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні інтенсивного лікування».
13. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
14. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

Додаток 1
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Хронічний мієлоїдний
лейкоз»

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ІЗ ХРОНІЧНИМ МІЄЛОЇДНИМ ЛЕЙКОЗОМ

Діагноз хронічного мієлоїдного лейкозу встановлюється на підставі підтвердження наявності злоякісного новоутворення, яке походить із мієлоїдної тканини з t(9;22)(q3.4;q1.1), так званої філадельфійської хромосоми, яку визначають за допомогою цитогенетичного дослідження, і наявністю BCR-ABL транскрипту, який виявлено методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в зразках периферійної крові або кісткового мозку. Також, за даними цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень проводиться моніторинг відповіді на терапію пацієнтів із ХМЛ. Тому ці обстеження необхідні для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

Мета лікування – отримання максимального ефекту від терапії при мінімумі побічних явищ та збереженні високої якості життя пацієнтів.

Необхідно пам'ятати, що план лікування визначає Ваш лікар з урахуванням групи ризику і загального стану!

Що повинен знати пацієнт, який отримує протипухлинну терапію

Що таке хіміотерапія?

Хіміотерапія – лікування лікарськими засобами, які мають протипухлинну дію, з метою знищення злоякісних пухлинних клітин в організмі. Хіміотерапевтичні препарати впливають на різні фази клітинного циклу, що призводить до загибелі клітин новоутворення. Але, одночасно токсична дія хіміопрепаратів негативно впливає і на здорові органи і тканини організму.

Які ускладнення можуть виникнути під час проведення терапії?

Нудота і блювання – найбільш часті ускладнення, що обумовлені поєднанням дій пухлинної інтоксикації та хіміопрепарату на блювотний центр в головному мозку, а також безпосередньо дією на слизову оболонку шлунку. Ступінь прояву залежить від препарату, який застосовується, індивідуальної реакції пацієнта і коливається від незначної, тимчасової до постійної нудоти з частим блюванням.

Оскільки всі клітини організму, які швидко діляться, особливо клітини слизової оболонки ротової порожнини, уразливі до дії хіміопрепаратів, проведення хіміотерапії може призвести до розвитку локальної інфекції, утворення **ерозій і виразок** у ротовій порожнині.

В основі розвитку **кишкової дисфункції** лежить той же механізм ураження слизової оболонки. Клінічними ознаками кишкової дисфункції є біль в животі, який значно посилюється після прийому їжі, часті рідкі випорожнення з домішками слизу, у важких випадках – з кров'ю. Про появу всіх небажаних явищ необхідно повідомити Вашого лікуючого лікаря, який призначить терапію з метою запобігання або значного зменшення побічної дії хіміотерапевтичних препаратів.

Особливості харчування під час проведення протипухлинного лікування:

1. Під час кожного прийому їжі намагайтеся їсти поволі, щоб не виникало відчуття переповнення шлунку, їжте помалу впродовж всього дня.

2. Намагайтеся їсти тільки м'яку їжу, бажано кімнатної температури.

3. Надавайте перевагу термічно обробленій їжі.

4. Уникайте солодкої, жирної, гострої або дуже солоної їжі.

5. Ретельно пережовуйте їжу для поліпшення травлення.

6. Випивайте не менше 2 літрів рідини на день (негазована вода, морси, узвари, компоти), рідину пийте невеликими ковтками.

7. Ретельно дотримуйтеся гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі).

8. Зубна щітка має бути м'якою, при тяжкому ураженні слизової оболонки роту використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.

9. Якщо вранці Вас турбує нудота, ще до того, як встати з ліжка, слід з'їсти трохи печива або шматочок хліба.

10. При сильній нудоті зробіть декілька глибоких вдихів, дихайте поволі, можна випити прохолодний освітлений несолодкий фруктовий сік або негазовану воду, в період найбільш сильної нудоти намагайтесь заснути.

11. Після їжі не лягайте одразу в ліжко, а посидьте в кріслі не менше двох годин.

12. Намагайтесь відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтесь з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.

13. Впродовж 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте прийому їжі та рідини.

14. При виникненні нудоти або блювання, особливо впродовж 24–48 годин після чергового введення протипухлинних препаратів, повідомляйте про це лікуючого лікаря і виконуйте дані ним рекомендації.

Алопеція (облисіння) – часта побічна дія протипухлинної терапії. В деяких випадках може зменшитися тільки щільність волосяного покриву, в інших відбувається повна втрата волосся. Проте, після закінчення хіміотерапії через деякий час волосся повністю відновлюється. Під час проведення протипухлинного лікування рекомендується:

1. Користуватися шампунями для сухого і пошкодженого волосся.
2. Розчісуватись м'якою щіткою.
3. Коротко стригтись.
4. Носити головні убори.

Слабкість і анемія. Зменшення кількості еритроцитів в крові під час лікування обумовлене ураженням кісткового мозку патологічними клітинами та токсичною дією хіміопрепаратів. Це призводить до зниження рівня гемоглобіну в крові, розвивається анемія. Вона супроводжується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, запамороченням, частим серцебиттям і диханням. Крім того, причиною слабкості може бути масивний розпад пухлинних клітин на фоні хіміотерапії. Обов'язково повідомляйте лікуючого лікаря про розвиток зазначених явищ.

Інфекції. В результаті побічної дії хіміопрепаратів підвищується сприйнятливність організму до інфекцій. Причиною більшості інфекційних ускладнень при хіміотерапії можуть стати бактерії, які знаходяться на шкірі, в ротовій порожнині, в шлунково-кишковому тракті, в області статевих органів та зазвичай нешкідливі для організму. Іноді інфекційні ускладнення можуть виникнути навіть при ретельному дотриманні особистої гігієни. Про всі випадки підвищення температури, навіть незначного, необхідно повідомляти Вашого лікаря, оскільки може виникнути необхідність призначення антибактеріальної терапії.

Геморагічні ускладнення і кровоточивість. Зниження кількості тромбоцитів підвищує ризик кровоточивості, навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова або кровотеча з ясен. При появі кровохаркання, блювоти «кавовою гущею» і випорожнень чорного кольору необхідно терміново повідомити Вашого лікаря.

Пригнічення кровотворення. Найчастіше пригнічення кровотворення спостерігається через 7–14 днів після закінчення курсу хіміотерапії. В цей час необхідно дотримуватись ізольованого режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватись тільки термічно обробленою їжею.

Вплив на статеву систему. Хіміотерапія може мати негативний вплив на статеві органи і їх функцію як у чоловіків, так і у жінок.. Вірогідність безпліддя слід обговорити з лікуючим лікарем ще до початку лікування. Термін відновлення репродуктивної функції залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, кількості курсів хіміотерапії, а також віку пацієнта та його загального стану.

У чоловіків в результаті хіміотерапії може зменшитися кількість статевих клітин (сперматозоїдів), знизитися їх рухливість, що може стати причиною тимчасового або тривалого безпліддя.. Чоловіки, яким проводиться хіміотерапія, повинні користуватись ефективними контрацепти-

вними засобами, оскільки деякі протипухлинні препарати викликають генетичні порушення в зародкових клітинах. Обговоріть з лікарем, коли після завершення лікування можна припинити застосовувати контрацептиви.

У жінок протипухлинні лікарські препарати можуть викликати порушення функції яєчників і призвести до гормональної перебудови організму. В результаті у багатьох жінок виникають порушення менструального циклу, іноді менструації взагалі припиняються, можуть з'явитись симптоми, схожі на прояви клімаксу: «припливи», відчуття жару, свербіння і сухість в області статевих органів. Для запобігання таким ускладненням застосовують спеціальні лікарські засоби. Рекомендується носити тільки бавовняну білизну, яка не перешкоджає вільній циркуляції повітря, та не носити тісну білизну або брюки. Порушення функції яєчників, викликане побічною дією хіміотерапії, може призвести до тимчасового безпліддя, тривалість якого залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, а також віку жінки. Оскільки хіміопрепарати можуть викликати розвиток вроджених вад плоду, під час хіміотерапії небажане настання вагітності, жінкам дітородного віку необхідно застосовувати ефективні контрацептивні засоби. Якщо вагітність наступила ще до встановлення діагнозу, в деяких випадках початок лікування відкладають до пологів. При необхідності проведення хіміотерапії в період вагітності, лікування починають, як правило, після 12-го тижня вагітності, коли ризик розвитку вроджених вад у плода знижується. Іноді необхідне штучне переривання вагітності.

Вплив на статеве життя. У багатьох пацієнтів зміни в цій сфері незначні або відсутні. Деякі пацієнти відзначають зниження статевого потягу внаслідок ряду психологічних, емоційних і фізичних чинників, які супроводжують хіміотерапію. Тому дуже важливо зберегти взаєморозуміння між подружжям (статевими партнерами) з цього делікатного питання. Хіміотерапія лише тимчасово впливає на статевий потяг і звичний характер статевого життя.

Грипоподібний синдром характерний при застосуванні моноклональних антитіл. Проявляється підвищенням температури, ознобом, головним болем, ломотою у всьому тілі. При появі будь-яких з вищевказаних симптомів під час проведення лікування повідомляйте про це Вашого лікаря. Пам'ятайте: грипоподібний синдром зустрічається, як правило, тільки при перших введеннях хіміопрепарату, при наступних введеннях більшість пацієнтів переносять лікування добре.

Пам'ятайте, що Ви отримувате ефективне лікування, здатне повністю знищити пухлинні клітини, а ускладнення, пов'язані з лікуванням, тимчасові. Сучасна медицина досягла значних успіхів в профілактиці і лікуванні більшості важких ускладнень, пов'язаних з небажаною побічною дією протипухлинних лікарських препаратів.

Про всі небажані прояви обов'язково повідомляйте Вашого лікаря!

Додаток 2

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз»

АлоТСК залишатиметься важливою для лікування пацієнтів, які не реагують на довгострокову терапію з ІТК. Для пацієнтів у ХФ трансплантація повинна бути запропонована лише за умови непереносимості або резистентності принаймні до одного з препаратів ІТК другого покоління. Пацієнти повинні контролюватися після трансплантації за допомогою РК-ПЛР і отримувати інфузії лімфоцитів донора і/або ІТК, залежно від того, що є більш клінічно відповідним. Пацієнти у БК повинні отримувати інтенсивну хіміотерапію з або без ІТК, з метою переходу до алоТСК, якщо досягнуто другу ХФ. Після алоТСК використовуються ІТК в якості підтримуючої терапії. Умови трансплантації мають бути мієлоаблативними, де це можливо. Пацієнти у ФП повинні бути розглянуті щодо аллоТСК, якщо оптимальна відповідь не досягнута з ІТК. Рекомендації, що стосуються алоТСК і терміни ідентифікації донорів, представлені в розділі IV пп. 4.2.1.

Додаток 3

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз»

Схеми терапії

Назва схеми терапії	Склад схеми терапії
Іматиніб*	В ХФ 400 мг один раз на день 400 мг два рази на день В ФА 400 мг два рази на день В БК 400 мг два рази на день
Нілотиніб	В ХФ 300 мг два рази на день 400 мг два рази на день В ФА 400 мг два рази на день
Гідроксисечовина	20-40 мг/кг ваги
Інтерферон альфа-2b	1–3 день— 3млн МО на добу, 4–6 день — 6 млн МО на добу, 7–84 день— 9млн МО на добу, у наступному підтримка максимально переносимою дозою

* рекомендаціями ELN 2013 р. доза 600 мг раз на добу не зазначена

Додаток 4

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз»

Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Гемоглобін, г/л	< НМН-100 г/л	80-100 г/л	65-80 г/л	<65 г/л
Лейкоцити 10 ⁹ /л	< НМН – 3,0 x10 ⁹	2,0-2,9 x10 ⁹	1,0-1,9 x10 ⁹	< 1,0 x10 ⁹
Гранулоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 1,5 x10 ⁹	1,0-1,4 x10 ⁹	0,5-0,9 x10 ⁹	< 0,5 x10 ⁹
Тромбоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 75 x10 ⁹	50-74 x10 ⁹	25-49 x10 ⁹	< 25 x10 ⁹
Білірубін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3,0 x ВМН	>3,0 – 10 x ВМН	> 10,0 x ВМН
Лужна фосфатаза	>ВМН -2.5xВМН	>2.5 -5 x ВМН	>5 -20,0 x ВМН	> 20,0 x ВМН
АСТ, АЛТ	>ВМН -2.5xВМН	>2,5 -5,0 xВМН	>5,0 - 20,0 xВМН	> 20,0 ВМН
Діарея	2-3 епізоди випорожнення на добу	4-6 епізодів на добу, або випорожнення декілька разів уночі	7-9 епізодів на добу, нетримання, синдром мальдсорбції	10 разів і більше на добу, кров'яна діарея, дегідратація, потребує в/в введення рідини
Нудота	Вживає помірну кількість їжі	Кількість їжі значно зменшена	Практично не вживає їжі	-
Блювота	1 раз на добу	2-5 разів на добу	6-10 разів на добу	>10 разів на добу
Мукозит/стоматит	Сверблячка, печія, еритема	Еритема, виразки, прийом їжі вільний	Виразки, важко приймати їжу, необхідна тільки рідка їжа	Приймати їжу неможливо. Некроз слизової оболонки.
Креатинин	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3 x ВМН	>3 – 6 x ВМН	> 6 x ВМН
Протеїнурія	0.15 – 1.0 г/24 год	>1.0 – 3.5 г/24год	>3.5 г/24 год	Нефротичний синдром
Гіперглікемія	>ВМН – 8.9 ммоль/л	>8.9 ммоль/л – 13.9 ммоль/л	>13.9 ммоль/л – 27.8 ммоль/л	>27.8 ммоль/л
Гіпоглікемія	< НМН - 3.0 ммоль/л	3.0 ммоль/л – 2.2 ммоль/л	2.2 ммоль/л – 1.7 ммоль/л	<1.7 ммоль/л
Гіпертермія	38 - 39°C	39°C-40°C	Більше 40°C впродовж ≤24 годин	Більше 40°C впродовж >24 годин
Алергічні	Почервоніння	Висип	Симптоматичний	Анафілактичний

Побічні явища реакції	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
	або висип Медикаментозна лихоманка > 38С	Почервоніння Кропивниця Задишка Медикаментозна лихоманка більше 38С	бронхоспазм з або без кропив- ниці Набряк Гіпотонія	шок
Волосся	Мінімальна втра- та волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	Середнє	Виражене	Серйозне	Погрожуюче життю
Гіпертензія	Асимптоматична, транзиторна, ме- нше 24 годин >20 мм рт.ст. (діасто- лічне) або >150/100 мм рт.ст.	Періодична або постійна більше 24 годин >20 мм рт.ст. (діасто- лічне) або >150/100 мм рт.ст.	Вимагає більше одного лікарсь- кого засобу або більш інтенсив- ної терапії, ніж раніше	Погрожуюча життю
Периферичні нейропатії	Парестезії/ або зниження сухо- жильних рефлексів	Важкі парестезії, помірна слабкість	Нестерпні парес- тезії, втрата ру- хових реакцій	Параліч
Синдром лі- зису пухлини	--	--	Наявний	Загроза життю, потрібна інтен- сивна терапія
Фебрильна нейтропенія	--	--	Наявна	Загроза життю, потрібна інтен- сивна терапія
Екстраваза- ція в місці введення	--	Еритема із супу- тніми симптома- ми (флебіт, біль, набряк)	Виразка або нек- роз тканин. По- казане оператив- не втручання	Стан загрожує життю, потрібна невідкладна те- рапія
Біль	Слабкий	Помірний	Сильний	Нестерпний, який потребує застосування на- ркотичних ЛЗ

НМН – нижня межа норми, ВМН – верхня межа норми

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.11.2015 № 710

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ), ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

МНОЖИННА МІЄЛОМА

Вступ

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома» (УКПМД) за своєю формою, структурою та методичним підходом щодо використання вимог доказової медицини створено згідно з методикою, затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України № 751 від 28.09.2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

УКПМД розроблений на основі медико-технологічного документа «Діагностика і лікування множинної мієломи». Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах».

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з множинною мієломою, підходи щодо діагностики та лікування визначено з урахуванням можливостей системи охорони здоров'я відповідно до рекомендацій клінічних настанов:

1. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, British Committee for Standards in Haematology (BCSH).
2. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011, Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum (UKMF).
3. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013.

Перелік скорочень та визначень, що застосовані у протоколі

АТКМ	- аутологічна трансплантація кісткового мозку
АТСК	- аутологічна трансплантація стовбурових клітин
ВДХТ	- високодозова хіміотерапія
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
Г-КСФ	- гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
Гр	- Грей
ЕКГ	- Електрокардіограма
ЕПО	- Еритропоетин
ЗОЗ	- Заклад охорони здоров'я
Заклади спеціалізованої допомоги	- У даному протоколі – заклади охорони здоров'я або їх підрозділи, у яких здійснюється протипухлинне лікування пацієнтів з множинною мієломою
ІГХД	- Імуногістохімічне дослідження
КТ	- Комп'ютерна томографія
кг	- Кілограм
ЛДГ	- Лактатдегідрогеназа
ММ	- Множинна мієлома
МКХ	- Міжнародна класифікація хвороб
МРТ	- Магнітно-резонансна томографія
м ²	- Квадратний метр
мг	- Міліграм

мкг	-	мікрограм
мл	-	мілілітр
ОГК	-	Органи грудної клітки
ОЧП		Органи черевної порожнини
ПВ	-	Повна відповідь
ПХТ	-	Поліхіміотерапія
СВЛЛ	-	Сивороткові вільні легкі ланцюги
СЗ	-	Стабілізація захворювання
Спеціальне проти- пухлинне лікуван- ня	-	У даному протоколі – лікування, що направлене на знищення пухлини та передбачає застосування таких методів як хіміо-, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації
СРБ	-	С-реактивний білок
ЧВ	-	Часткова відповідь
ШОЕ	-	Швидкість осідання еритроцитів
УЗД	-	Ультразвукове дослідження
ФВЛШ	-	Фракція викиду лівого шлуночка
ХНН	-	Хронічна ниркова недостатність
ХТ	-	Хіміотерапія
FISH	-	Флюорисцентна in situ гібридизація

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Множинна мієлома

1.2. Код згідно з МКХ-10: С90.0

1.3. Користувачі лікарі загальної практики–сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, лікарі, які працюють у закладах охорони здоров'я, що надають вторинну медичну допомогу, лікарі: гематологи, онкологи, хірурги-онкологи, радіологи, лікарі з променевої терапії.

1.4. Мета: надання діагностичної та лікувальної допомоги хворим на множинну мієлому.

1.5. Дата складання протоколу: вересень 2015 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: вересень 2018 року.

Адреса для листування:

Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», 03151, м.Київ, вул.Ушинського, 40.

Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я: <http://www.moz.gov.ua> та <http://www.dec.gov.ua/mtd/>

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Питома вага множинної мієломи (ММ) складає 1 % від усіх злоякісних захворювань та 10 % – в структурі гемобластозів. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України грубий показник захворюваності на ММ в Україні в 2012 р. склав 1,7 випадка на 100 000 населення, стандартизований показник (світовий стандарт) складає 1,1 випадка на 100 000 населення. Захворюваність чоловічого та жіночого населення суттєво не відрізняється. Більшість випадків захворювання на ММ припадає на людей, віком понад 60 років.

Грубий показник смертності складає 1,2 на 100 000 населення. Смертність чоловічого населення дещо менша, ніж смертність жіночого (1,1 та 1,2 випадки на 100 000 відповідно). 39,6 % хворих не прожили 1-го року з числа тих, які вперше захворіли у 2012 році. Зареєстровано 769 випадків ММ у 2012 р.

II. Загальна частина

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Діагностика і лікування множинної мієломи», у якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з ММ. Положення уніфікованого клінічного протоколу побудовані на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із ММ і охоплюють усі етапи. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення даного виду злоякісних пухлин дозволять суттєво поліпшити та зменшити витрати на медичну допомогу.

ММ відноситься до парапротеїнічних гемобластозів (наказ МОЗ України від 17.07.1996 № 214 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості гематологічної допомоги населенню України»).

Діагноз ММ встановлюється на основі морфологічної верифікації патологічного процесу (аспірації кісткового мозку) та виявленні парапротеїнів у сироватці крові та сечі у закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), у яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування (далі – заклади спеціалізованої допомоги). Перед початком спеціального лікування проводиться обстеження з метою встановлення типу ММ, стадії захворювання, групи ризику, показань для проведення того чи іншого виду терапії. У випадках прогресування захворювання, коли відсутні показання для продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі та терапевти дільничні відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення ММ, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги. Суттєву допомогу у їх роботі надають фельдшери та медсестри.

III. Основна частина

3.1 ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики ММ.

Більшість випадків ММ діагностується у людей віком понад 60 років.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Усіх осіб, які отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, скеровувати на профілактичний огляд щодо онкологічної та гематологічної патології 1 раз на рік.

2. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти з наявністю остеолітичних вогнищ деструкції кісток мають бути направлені до спеціаліста – онколога, гематолога після виключення не пухлинних процесів впродовж 10-ти днів.

Обґрунтування

Діагноз «Множинна мієлома» встановлюється у закладі спеціалізованої допомоги на підставі аспірації кісткового мозку (за наявності плазматичних клітин в кістковому мозку $\geq 10\%$ та/або плазмацитоми, підтвердженої гістологічно), за наявності моноклонального парапротеїну в сироватці ($\text{IgG} \geq 3\text{г/дл}$ або $\text{IgA} \geq 1\text{г/дл}$) та/або в сечі (білок Бенс-Джонса $\geq 1\text{г/24г.}$), а також за наявності хоча б однієї з дисфункцій внутрішніх органів внаслідок мієломи (СРАВ): [С] – збільшення рівня кальцію в крові (кальцій сироватки $> 10,5\text{ мг/л}$ або вище норми), [R] – ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці $> 2\text{ мг/100 мл}$), [А] – анемія (рівень гемоглобіну $< 10\text{ г/100 мл}$ або $2\text{ г} <$ норми), [В] – літичні ураження кісток або остеопороз.

Діагноз ММ за відсутності специфічних клінічних проявів може бути запідозрений на підставі оцінки гематологічних показників (загальний гемоглобін, кількість еритроцитів, рівень лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, а також рівня загального білка, креатиніну та сечовини) за результатами клінічного аналізу периферичної крові та літичних уражень кісток за результатами рентгенологічного дослідження.

Крім злоякісних новоутворень, при яких до патологічного процесу залучаються кістки, деструкції можуть бути обумовлені гіперпаратіреозом, хворобою Педжета, інфекційними захворюваннями (остеомієліт, туберкульоз).

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення клінічних симптомів, характерних для ММ (див. розділ IV).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення змін у кістковому апараті (патологічні переломи, деформації, локальна болючість).

2.3. Лабораторні дослідження:

2.3.1. загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням формули, тромбоцитів та ШОЕ;

2.3.2. сечі;

2.3.3. направити на біохімічне дослідження крові із визначенням рівня загального білка, креатиніну та сечовини.

2.4. Направити на рентгенографію кісток за наявності локальної симптоматики.

2.5. Виключити інфекційний характер процесу.

2.6. Скерувати пацієнта зі стійкими змінами показників периферичної крові підвищеним рівнем загального білку, креатиніну та сечовини, за наявності вогнищ кісткової деструкції, впродовж 10-ти днів до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації/проживання або іншого – за бажанням пацієнта.

3. Лікування

Положення протоколу

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій у пацієнтів з ММ.

Обґрунтування

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ММ здійснюється виключно у закладах спеціалізованої допомоги.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури та мануальну терапію до верифікації процесу.

3.2. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій гематолога щодо загального плану лікування та спостереження, хіміо- та імунотерапії та інших спеціалістів, зокрема хірурга-онколога (щодо оперативних утручань), лікаря з променевої терапії (щодо променевої терапії), онколога (у разі переведення хворого на паліативну терапію), надавати інформацію на основі даних адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування множинної мієломи» та пам'ятки для пацієнта з мієломою (додаток 1).

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів.

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань та підтримку якості життя, за необхідності пацієнт скеровується до закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається, за необхідності, адекватне знеболення, згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на ММ, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує рівень загального виживання, тому після проведеного лікування ММ пацієнт потребує постійного нагляду гематолога, або лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, районного онколога згідно рекомендацій гематолога.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. розділ 3.4).

- 4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).
- 4.3. Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 30-6/о).
- 4.4. Взаємодіяти з гематологом, районним онкологом, щоквартально уточнювати списки пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмінюватись медичною інформацією про стан хворих.
- 4.5. Надавати інформацію пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, або особі, яка за ним доглядає, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншого гематологічного, або солідного новоутворення.
- 4.6. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.
- 4.7. Збір скарг та анамнестичних даних (див. розділ 4.1). Періодичний фізикальний огляд, спрямований на виявлення ураження скелету (локальної болючості, деформацій, патологічних переломів).

Бажані

Навчання навичок комунікації з пацієнтами у яких діагностовані злоякісні захворювання кровотворної та лімфоїдної систем, під час курсів підвищення кваліфікації на базі закладів спеціалізованої допомоги, розроблених на основі рекомендацій психологів.

3.2. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НЕГЕМАТОЛОГІЧНО-ГО/НЕОНКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ (СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнт з підозрою на ММ впродовж 10 днів скеровується до ЗОЗ, що надає високоспеціалізовану медичну допомогу за місцем реєстрації/проживання або інший – за бажанням пацієнта.

Обґрунтування

Діагноз «Множинна мієлома» встановлюється у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу на підставі комплексної оцінки аспірату кісткового мозку (за наявності плазматичних клітин $\geq 10\%$ та/або плазмацитоми, підтвердженої гістологічно), за наявності моноклонального парап-ротейну у сироватці ($\text{IgG} \geq 3\text{г/дл}$ або $\text{IgA} \geq 1\text{г/дл}$) та/або в сечі (білок Бенс-Джонса $>1\text{г/24г}$), а також при наявності дисфункцій хоча б одного з внутрішніх органів внаслідок мієломи (CRAB): [C] – збільшення рівня кальцію в крові (кальцій сироватки $> 10,5\text{ мг/л}$ або вище норми), [R] – ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці $>2\text{ мг/100 мл}$), [A] – анемія (рівень гемоглобіну $< 10\text{ г/100 мл}$ або $2\text{ г} <$ норми), [B] – літичні ураження кісток або остеопороз.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються кістки скелету, деструкції можуть бути обумовлені гіперпаратіреозом, хворобою Педжета, інфекційними захворюваннями (остеомієліт, туберкульоз).

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Дослідження проводяться при невиконанні їх на попередньому етапі та/або за необхідності уточнення їх результатів.

- 1.1. Збір скарг та анамнестичних даних, у т.ч. спрямований на виявлення клінічних симптомів, характерних для ММ (див. розділ 4.1).
- 1.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення змін у кістковому апараті (патологічні переломи, деформації, зони локальна болючість).
- 1.3. Лабораторні дослідження:
 - 1.3.1. загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням формули, тромбоцитів та ШОЕ;
 - 1.3.2. біохімічне дослідження крові із визначенням рівня загального білку, креатиніну, сечовини, кальцію;
 - 1.3.3. сечі із визначенням білка Бен-Джонса.
- 1.4. Рентгенографія кісток скелету: черепа, шийного, грудного та поперекового відділів хребта у прямій та боковій проекціях, плечових, стегнових кісток та тазу, а також грудної клітини.
- 1.5. ЕКГ.

1.6. Консультація (за необхідності):

1.5.1. інфекціоніста;

1.5.2. фтизіатра;

1.5.3. хірурга та інших спеціалістів.

1.7. При формуванні підозри на ММ (за результатами обстеження), виключення інфекційного характеру процесу, за відсутності позитивної динаміки та наявності симптомів (див. розділ 4.1) – скерувати пацієнта впродовж 10 днів до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації/проживання або іншого – за бажанням пацієнта.

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ММ здійснюється у закладах, що надають високоспеціалізовану медичну допомогу.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнтам з підозрою щодо ММ фізіотерапевтичні процедури та мануальну терапію.

3.2. При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню рекомендацій лікаря - спеціаліста, а також проводити огляд з метою виявлення ускладнень спеціального лікування.

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у гематолога, районного онколога, які ведуть необхідну медичну документацію та сприяють виконанню пацієнтом усіх рекомендацій інших спеціалістів.

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань та підтримку якості життя у закладах, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається, за необхідності, адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Деякі форми психотерапії приносять користь хворим на ММ пацієнтам, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує рівень загального виживання, тому після проведеного спеціального лікування ММ пацієнт потребує постійного нагляду гематолога або районного онколога, лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, згідно рекомендацій гематолога.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

4.5. Ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

4.6. Організація надання медичної допомоги пацієнтам в проміжках між курсами спеціального лікування, після завершення спеціального лікування.

Бажані

При зверненні лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта за консультацією, при самостійному зверненні пацієнта або особи, яка за ним доглядає, – надавати інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високим ризиком виникнення рецидиву або іншого гематологічного або солідного новоутворення.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ММ до закладу що надає спеціалізовану онкогематологічну допомогу:

1) клінічний аналіз крові (загальний, з визначенням рівня тромбоцитів та ШОЕ);

2) біохімічний аналіз крові (з визначенням рівня загального білка, сечовини, креатиніну);

3) висновок спеціаліста з інфекційних захворювань (за необхідності);

4) висновок рентгенолога (рентгенологічні знімки черепа, шийного, грудного та поперекового відділів хребта в прямій та боковій проєкціях, плечових, стегнових кісток та тазу, а також грудної клітини (відповідно до симптоматики).

3.3. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ТРЕТИННУ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ (ЗАКЛАДИ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ)

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагностика ММ полягає у підтвердженні сукупності клініко-гематологічних ознак:

- плазмоклітинної інфільтрації кісткового мозку;
- ураження кісток;
- позакісткового розповсюдження пухлини;
- секреції моноклонального протеїну.

Обов'язковим є визначення стадії захворювання (див. розділ 4.1) та групи ризику.

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань до застосування спеціального лікування. Перед початком спеціального лікування необхідно визначити прогностичні фактори з метою визначення групи ризику (див. розділ 4.1).

Обґрунтування

Мієлограма та визначення парапротеїнів є основними заходами в діагностиці ММ. Визначення М-протеїну (парапротеїну сироватки крові та сечі) дозволяє встановити варіант ММ.

Біопсія кісткового мозку (аспіраційна або трепанобіопсія) дозволяє виявити його ураження (більше 10 % плазматичних клітин в аспіраті). За наявності м'якотканинного компонента (екстрамедулярної мієломи) повинна виконуватись хірургічна біопсія в найбільш клінічно значущому місці (див. розділ 4.1).

Рентгенологічне дослідження є обов'язковим методом для стадіювання захворювання. Усі пацієнти повинні пройти рентгенографію плоских кісток: черепа, шийного, грудного та поперекового відділів хребта в прямій та боковій проєкціях, плечових, стегнових кісток та тазу, а також ОГК.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1.1. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення клінічних симптомів, характерних для ММ (див. розділ 4.1).

1.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення змін в кістковому апараті (патологічні переломи, деформації, зони локальної болючості).

1.3. Лабораторні дослідження:

1.3.1. загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням формули, тромбоцитів та ШОЕ;

1.3.2. біохімічне дослідження крові із визначенням рівня сечовини, креатиніну, загального, прямого та непрямого білірубіну, ЛДГ, бета 2-мікроглобуліну, сечової кислоти, кальцію, СРБ;

1.3.3. визначення білкових фракцій методом електрофорезу (кількість М-протеїну);

1.3.4. аспірація кісткового мозку;

1.3.5. трепанобіопсія кісткового мозку (за необхідності);

1.3.6. визначення рівня білка у добовій сечі та білка Бенс-Джонса;

1.3.7. визначення рівня та типу нормальних імуноглобулінів IgG, IgA, IgM в сироватці крові та сечі.

1.4. Інструментальні методи дослідження:

1.4.1. рентгенографія кісток скелету: черепа та усіх відділів хребта (шийного, грудного, поперекового) в прямій та боковій проєкціях, плечових, стегнових кісток та тазу, кісток грудної клітки (ребра, лопатки, ключиці);

1.4.2. МРТ при підозрі на компресію спинного мозку;

1.4.3. консультація спеціаліста з репродуктивної медицини з питань збереження дітородної функції перед хіміотерапевтичним лікуванням за бажанням хворого.

1.5. За необхідності:

1.5.1. остеосцинтиграфія (за необхідності).

1.5.2. УЗД органів черевної порожнини;

1.5.3. КТ шиї, ОГК, ОЧП та м малого тазу з в/в посиленням.

Бажані

- 1.6. Імунофіксація білків сироватки крові та сечі.
- 1.7. Імунофенотипування патологічних клітин кісткового мозку.
- 1.8. Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) біоптату вогнища патологічного ураження.
- 1.9. Цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку.
- 1.10. Молекулярні дослідження клітин кісткового мозку.

2. Госпіталізація

Положення протоколу

До закладів спеціалізованої допомоги пацієнт з підозрою на ММ скеровується лікарем загальної практики-сімейним лікарем/дільничним терапевтом, гематологом, районним онкологом, іншим спеціалістом.

Обґрунтування

Запідозрений діагноз ММ потребує проведення діагностичних процедур, спеціального лікування за відсутності протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Ознайомити пацієнта з переліком можливих втручань, очікуваними ризиками та отримати перед госпіталізацією до стаціонару Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування (форма № 003-6/о), погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 003/о).

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування ММ полягає у застосуванні хіміо-, імуно- та променевої терапії у різних комбінаціях залежно від віку, загального стану пацієнта та групи ризику на момент встановлення діагнозу.

Обґрунтування

Вибір лікування ММ визначається віком пацієнта (чи є пацієнт кандидатом на високодозову хіміотерапію з аутотрансплантацією стовбурових клітин (ВДХТ з АТСК), загальним станом, а також додатковими даними, що характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта.

Необхідні дії лікаря

- 3.1. Призначити спеціальне лікування та обстеження в процесі лікування (див. розділ IV).
- 3.2. Моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

Положення протоколу

При виписуванні зі стаціонару пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, що містить інформацію щодо отриманого лікування, особливості перебігу захворювання та рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Обґрунтування

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

- а) завершення запланованого об'єму терапії;
- б) відсутність ускладнень терапії, що потребують лікування в стаціонарі;
- в) неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 4.1. Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о).
- 4.2. Надати пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування (див. додаток 1), необхідності проведення регулярних обстежень, відповідно до плану диспансеризації.
- 4.3. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

5. Диспансерне спостереження

Положення протоколу

У зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти з ММ підлягають диспансеризації з плановими оглядами у закладі спеціалізованої допомоги, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації/проживання.

Обґрунтування

Пацієнти з ММ підлягають диспансерному спостереженню впродовж життя.

Обстеження відповідно до плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або іншої пухлини.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Забезпечити ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о) та відображення у ній заходів з диспансеризації.

План диспансеризації

Пацієнт перебуває на диспансерному обліку впродовж життя.

Обстеження, що виконуються **після закінчення спеціального лікування:**

1. Один раз на 3 місяці:
 - 1.1. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення локальної болючості, патологічних переломів, деформації.
 - 1.2. Лабораторні дослідження крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечовина).
 - 1.3. Електрофорез білків сироватки крові та сечі.
 - 1.4. Рентгенологічне дослідження кісток скелету за наявності клінічної симптоматики.
2. Один раз на 6 місяців:
 - 2.1. Якщо діагностовано екстремедулярне ураження (плазмоцитома) – УЗД м'яких тканин або КТ ураженої ділянки.
 - 2.2. Якщо спеціальне лікування здійснюється за схемами ПХТ, що містять талідомід – контроль функції щитовидної залози.
3. Один раз на рік:
 - 3.1. Контрольна рентгеноскопія плоских кісток скелету.
 - 3.2. МРТ призначається для контролю, якщо на момент встановлення діагнозу була діагностована компресія спинного мозку
4. При підозрі на рецидив захворювання, появу іншої пухлини – див. пункт 1. Діагностика розділу 3.4.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики

4.1.1. Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога (за його відсутності в ЗОЗ – онколога)

- Болі в кістках, обмеження рухів;
- Виражена загальна слабкість;
- Порушення функції нирок;
- Задишка;
- Запаморочення;
- Анемія, підвищений рівень ШОЕ.

Верифікація діагнозу «множинної мієломи»

1. Верифікація діагнозу ММ проводиться перед початком спеціального лікування за матеріалами цитологічного дослідження кісткового мозку та визначення парапротеїнів в сироватці крові та сечі.
2. За наявності м'якотканинного компонента (екстремедулярної мієломи) повинна виконуватись хірургічна біопсія. Після висічення матеріал фіксується у 10 % забуференому розчині формаліну нейтральної рН.
Висічений матеріал скеровується до патологоанатомічного відділення, що має обладнання для виготовлення парафінових блоків за стандартною технологією. Доставка матеріалу в патолого-

анатомічне відділення проводиться протягом 24-х годин.

Матеріал біопсії супроводжується направленням, що містить інформацію:

- про локалізацію, розмір пухлини;
- скарги, наявність больового синдрому, анамнестичні дані щодо початку захворювання, його перебігу та попереднє лікування;
- дані додаткових обстежень (УЗД, КТ або МРТ, результат аналізу крові, аналізу кісткового мозку).

3. Верифікація екстрамедулярної плазмоцитоми проводиться за допомогою гістологічного методу вивчення структури пухлини, за результатами якого визначається алгоритм імуногістохімічного дослідження.

4. В патологоанатомічному діагнозі повинні бути наступні розділи: мікроскопічний опис пухлини, результати імуногістохімічного дослідження із зазначенням клону антитіл.

5. Строк надання патологоанатомічного діагнозу – до 6-ти днів (від дня отримання патологоанатомічним відділенням біопсії), у складних випадках до 10-ти днів.

Міжнародна система стадіювання множинної мієломи за ISS

I стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін < 3,5 мг/л та альбумін сироватки > 3,5 г/дл
II стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін < 3,5 мг/л та альбумін сироватки > 3,5 г/дл або $\beta 2$ -мікроглобулін 3,5–5,5 мг/л
III стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін > 5,5 мг/л

Визначення стадії множинної мієломи за Durie-Salmon

Показник	Стадія I: усі критерії відповідають	Стадія II: 1 або більше кри- теріїв відповідають	Стадія III: 1 або більше кри- теріїв відповідають
Гемоглобін	>10 г/дл	8.5-10 г/дл	<85 г/л
Кальцій	<3.0 ммоль/л	<3.0 ммоль/л	>3.0 ммоль/л
М-протеїн IgA IgG	<30 г/л <50 г/л	30-50 г/л 50-70 г/л	>50 г/л >70 г/л
Легкі ланцюги в сечі (білок Бен-Джонса)	<4 г/добу	4-12 г/добу	12 г/добу
Рентгенографія кісток	Норма		Ураження 3-х зон
Субкласифікація	Стадія А	Креатинін сироватки <200 ммоль/л	
	Стадія Б	Креатинін сироватки \geq 200 ммоль/л	

4.1.2. Прогностичні фактори та оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Визначення груп ризику за цитогенетичними параметрами для встановлення прогнозу захворювання

Високий ризик (несприятливий прогноз), складає 25% усіх випадків ММ	Проміжний ризик, (та усі інші аномалії)	Стандартний ризик (сприятливий прогноз), складає 75% усіх випадків ММ
– del 17p – del 1p – t (4;14) – t (14;16)	– del 13q – Гіпоплідні аномалії	– t(11;14) – t (6;14) – 5q ампліфікація Гіперплідні аномалії

Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	–
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність з зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу	3
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Пацієнт помирає	0		

Критерії встановлення діагнозу для моноклональних парапротеїнемій

Діагноз	Діагностичні критерії
Симптоматична множинна мієлома	Моноклональна проліферація плазматичних клітин у кістковому мозку $\geq 10\%$ та/або наявність плазмацитом, підтвердженої гістологічно. Наявність моноклонального парапротеїна в сироватці крові та/або сечі. Дисфункції внутрішніх органів внаслідок мієломи (≥ 1): <ul style="list-style-type: none"> • [С] Збільшення кальція в крові (кальцій сироватки $>10,5$ мг/л чи вище норми); • [R] Ниркова недостатність (рівень креатиніна в сироватці >2 мг/100 мл); • [А] Анемія (рівень гемоглобіна <10 г/100 мл чи 2 г $<$ норми); [В] Літчні ураження кісток чи остеопороз.
Моноклональна гамопатія неуточненого генезу (MGUS)	Рівень моноклонального парапротеїну низький. Кількість плазматичних клітин в кістковому мозку $<10\%$. Немає кінцевих уражень внутрішніх органів, які виникають при клональній проліферації плазматичної клітини: <ul style="list-style-type: none"> • Нормальний рівень кальцію сироватки, гемоглобіну та креатиніну; • Відсутність ураження при повному рентгенологічному дослідженні кісток скелету чи при проведенні інших методик візуалізації (якщо проводились); • Відсутність клінічних чи лабораторних ознак амілоїдозу чи хвороби легких ланцюгів.
«Тліюча» (асимптоматична) чи індолентна мієлома	Наявність моноклонального парапротеїну в сироватці 3 г/100 мл чи вище або наявність клональної проліферації плазматичних клітин в кістковому мозку 10% чи вище та/або наявність плазмацитом, підтвердженої гістологічно, немає кінцевих уражень внутрішніх органів, які виникають при клональній проліферації плазматичної клітини:

Діагноз	Діагностичні критерії
	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальний рівень кальцію сироватки, гемоглобіну та креатиніну; • Відсутність ураження при повному рентгенологічному дослідженні кісток скелету чи при проведенні інших методик візуалізації (якщо проводились); • Відсутність клінічних чи лабораторних ознак амілоїдозу чи хвороби легких ланцюгів.
Солітарна плазмоцитомна кістка/м'яких тканин	<p>Гістологічно підтверджена плазмоцитомна тільки в одному вогнищі. Рентгенологічні дослідження чи МРТ (якщо проводились) можуть бути негативними скрізь, окрім первинного вогнища ураження. Первинне ураження може бути асоційоване з низьким рівнем М-протеїну в сироватці крові та/або сечі. Клональна проліферація плазматичних клітин в кістковому мозку відсутня. Немає інших дисфункцій внутрішніх органів, пов'язаних з мієломою</p>

4.2. Лікування множинної мієломи та оцінка відповіді на лікування

Вибір лікування ММ визначається за віком та загальним станом пацієнта (перш за все необхідно визначити, чи є пацієнт кандидатом для проведення ВДХТ з АТСК), наявністю супутньої патології, також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта.

Перед призначенням лікування обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу, визначення стадії захворювання, групи ризику.

Загальний план лікування та спостереження, хіміо- та імунотерапії складає гематолог, який залучає для планування оперативних втручань хірурга-онколога, для планування променевої терапії – лікаря з променевої терапії, за необхідності – інших спеціалістів.

Спеціальне протипухлинне лікування залежно від стадії захворювання, наявності супутньої патології, віку і тяжкості стану пацієнта передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації.

4.2.1. Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування:

- а) Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи важкого ступеня.
- б) Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III-IV ступеню за СТСАЕ (додаток 4)) до усунення проявів токсичності.

4.2.2. Відповідь на лікування

Оцінка відповіді на терапію здійснюється за критеріями Європейської групи з крові та трансплантації кісткового мозку (ЕВМТ) та Міжнародної робочої групи з мієломи (ІМВГ) (при достатньому матеріально-технічному забезпеченні).

Критерії відповіді на лікування у пацієнтів із множинною мієломою згідно з критеріями Європейської групи з крові та трансплантації кісткового мозку (ЕВМТ), 2009

ПВ (повна відповідь) - Відсутність М-протеїну в сироватці крові та сечі при дослідженні методом імунофіксації впродовж 6-ти тижнів та менше, ніж 5 % плазматичних клітин в кістковому мозку.

ЧВ (часткова відповідь) - > 50 % зниження рівня М-протеїну в сироватці крові та/або ≥ 90 % зниження екскреції вільних легких ланцюгів в сечі або зниження до рівня <200 мг/24 год впродовж 6-ти місяців.

Мінімальна відповідь - 25 – 49 % зменшення рівня М-протеїну в сироватці та/або 50-89 % зменшення екскреції вільних легких ланцюгів в сечі, які все ще перевищують 200 мг/24 год впродовж ≥ 6 -ти тижнів.

Без змін або стабілізація - Не відповідають критеріям ні мінімальної відповіді, ні прогресії захворювання.

Плато - Відсутність доказів ураження внутрішніх органів та тканин, що триває, пов'язаних із захворюванням, <25 % зміна рівня М-протеїну та екскреції легких ланцюгів протягом >3-х місяців

Прогресія захворювання - Ураження внутрішніх органів, що триває, не зважаючи на лікування, яке пов'язане з ММ або поява симптомів в фазу плато, >25% збільшення рівня М-протеїну в сироватці (>5г/л)

та/або >25% збільшення в сечі рівня М-протеїну (>200 мг/24 год) та/або >25% збільшення кількості плазматичних клітин у кістковому мозку (як мінімум 10%).

Рецидив - Поява симптомів захворювання у пацієтів, які раніше досягли повну відповідь, включаючи визначення парапротеїну методом імунофіксації.

Рецидив після повної відповіді (використовується лише якщо кінцевою метою дослідження є визначення безпідійного виживання) - Будь-який один або декілька наступних критеріїв: поява М-протеїну в сироватці крові та сечі при дослідженні методом імунофіксації або електрофорезу; збільшення $\geq 5\%$ плазматичних клітин в кістковому мозку; поява будь-яких інших ознак прогресії захворювання (це може бути нова плазмацитома, літичні ураження кістки або гіперкальціємія).

Критерії відповіді на лікування у пацієнтів із множинною мієломою згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG), 2011

сПВ (строга повна відповідь) – ПВ, як визначено нижче плюс нормальне співвідношення вільних легких ланцюгів імуноглобулінів, а також відсутність клональних клітин в кістковому мозку при проведенні дослідження методом імуногістохімії, імунофлюоресценції

ПВ (повна відповідь) - негативні результати дослідження сироватки крові та сечі методом імунофіксації та відсутність будь-яких проявів плазмацитом в тканинах та <5 % плазматичних клітин в кістковому мозку

Дуже добра Часткова Відповідь (ддЧВ) - М-протеїн визначається в сироватці крові та сечі методом імунофіксації та не визначається за допомогою електрофорезу або відмічено зниження $\geq 90\%$ М-протеїну в сироватці плюс рівень М-протеїну в сечі <100 мг/24 год.

ЧВ (часткова відповідь) - $\geq 50\%$ зниження рівня М-протеїну в сироватці крові та зниження М-протеїну в добовій сечі $\geq 90\%$ або до <200 мг/24 год;

Якщо рівні М-протеїну в сироватці крові та сечі неможливо виміряти, замість критеріїв М-протеїну необхідно використовувати $\geq 50\%$ зменшення в різниці між нормальними та патологічними вільними легкими ланцюгами імуноглобуліну;

Якщо М-протеїн в сироватці крові та сечі неможливо виміряти, а також неможливе дослідження вільних легких ланцюгів в плазмі, то 50% зменшення кількості плазматичних клітин необхідно замість дослідження М-протеїну за умови, що кількість плазматичних клітин при встановленні діагнозу була $\geq 30\%$;

В доповнення до вищезгаданих критеріїв необхідно $\geq 50\%$ зменшення розмірів плазмацитом м'яких тканин, якщо вона діагностована на початку захворювання.

Без змін або стабілізація - Не відповідає критеріям повної відповіді, дуже доброї часткової відповіді, часткової відповіді або прогресії захворювання.

Прогресія захворювання - Клінічний рецидив відповідає одному з наступних критеріїв:

Прямі ознаки загострення захворювання та/або порушення в органах-мішенях:

- а) поява нових плазмацитом м'яких тканин або нових кісткових уражень;
- б) доведене збільшення в розмірах існуючих плазмацитом або кісткових уражень;
- в) доведене збільшення означає 50% (як мінімум 1,0 см) збільшення періодично вимірюювального діаметру вогнища ураження;
- г) гіперкальціємія (>11,5 мг/100мл) (2,65 ммоль/л);
- д) зниження рівня гемоглобіну ≥ 2 мг/100 мл або більше).

Рецидив після ПВ (використовується лише якщо кінцевою метою дослідження є визначення безпідійного виживання) - Будь-який один або декілька наступних критеріїв: поява М-протеїну в сироватці крові та сечі при дослідженні методом імунофіксації або електрофорезу; збільшення $\geq 5\%$ плазматичних клітин в кістковому мозку; поява будь-яких інших ознак прогресії захворювання (це може бути нова плазмацитома, літичні ураження кістки або гіперкальціємія).

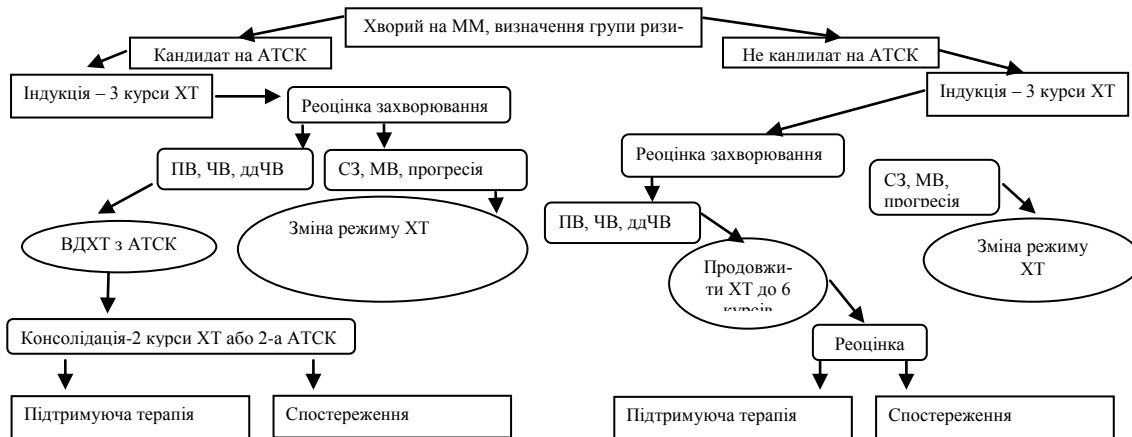
4.2.3. Алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів з ММ

Пацієнти з ММ поділяються на:

1. кандидатів на АТСК.
2. не кандидатів на АТСК.

Кандидатами на АТСК вважаються хворі на активну ММ віком до 65 років за відсутності тяжкої супутньої патології. В окремих випадках за рішенням клініки, що проводить АТСК, вік пацієнта може бути понад 65 років.

В Україні АТСК с ХНН не проводиться. В окремих випадках можливо проведення за рішенням центру, де проводиться АТСК, за умови можливості надання спеціального лікування, а саме гемодіалізу.



4.2.4. Схеми поліхіміотерапії для лікування множинної мієломи

№ зп	Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
1.	VAD	Вінкрістін 0,5 мг/д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні Доксорубіцин 9 мг/м ² /д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні Дексаметазон 40 мг/д перорально або в/в 1-4, 9-12, 17-20 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день
2.	DVD	Вінкрістін 0,5 мг/д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні Дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4 Доксорубіцин 9 мг/м ² 24-годинна інфузія 1-4 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день
3.	TD	Талідомід 100-200 мг/д перорально постійно Дексаметазон 40 мг/д 1-4, 12-15 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день
4.	TCD	Талідомід 100-200 мг/д перорально постійно Циклофосфамід 500 мг/д перорально 1-й, 8-й, 15-й дні Дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, 12-15-й дні Наступний курс розпочинається на 22-й день
5.	Високі дози дексаметазону/ метилпреднізолон (пульс-терапія) – схема вибору при ХНН	Дексаметазон 40 мг/д перорально або в/в 1-4-й, 9-12-й, 17-20-й дні Метилпреднізолон 1,0 г/м ² /д (макс. 1,5 г) перорально 1-5 дні Гемодіаліз Наступний курс розпочинається на 22-й день
6.	HDM	Мелфалан 200 мг м ² /д в/в 1-й день Або Мелфалан 100 мг м ² /д в/в 1-2-й дні
7.	MP	Мелфалан 9 мг/м ² /д (0.25 мг/кг) перорально 1-4-й дні, Преднізолон 1-2 мг/кг/д (макс. 100 мг) 1-4-й дні Наступний курс розпочинається на 29-42-й день
8.	TMP	Мелфалан 9 мг/м ² /д 1-4-й дні Преднізолон 60 мг/м ² /д р.о 1-4-й дні Талідомід 100-200 мг/д перорально 1-28-й днів.

№ зп	Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
		Наступний курс розпочинається на 29-й день
9.	Низькі дози МР/ТМР	Талідомід 100 мг/д р.о.1-28-й дні Мелфалан 0,18 мг/кг/д перорально 1-4-й дні Преднізолон 50 мг/д перорально 1-4-й дні Наступний курс розпочинається на 29-й день
10.	Низькі дози дексаметазону	Дексаметазон 20 мг/д перорально тривало
11.	Монотерапія Талідомідом	Талідомід 50-100 мг/д перорально, тривало – до появи ознак або прогресії захворювання, або до появи ознак токсичності лікування III-IV ступеня
12.	TDD	Талідомід 100-200 мг/д перорально постійно Доксорубіцин ліпосомальний 40 мг/м ² в/в 1-й день Дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, 9-12-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день
13.	TBiD	Талідомід 100-200 мг перорально 1-21-й дні Кларитроміцин 250 мг 2 р/д перорально постійно Дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, 15-18-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день
14.	VD (схема вибору при ХНН)	Бортезоміб 1.3 мг/м ² /д в/в 1,4,8,11 дні Дексаметазон 40 мг/д перорально 1,2,4,5,8,9,11,12 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день
15.	PAD	Бортезоміб 1.3 м ² /д в/в 1-й, 4-й, 8-й,11-й дні Дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й Доксорубіцин 9 мг/м ² /д 24-годинна інфузія 1-4-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день
16.	VTD	Бортезоміб 1.3 мг/м ² /д в/в 1,4,8,11-й дні Дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, 9-12-й дні. Талідомід 200 мг/д перорально 1-21-й дні Наступний курс розпочинається на 22-й день
17.	VMP	Бортезоміб 1.3 мг/м ² /д в/в 1, 4, 8, 11-й дні Мелфалан 9 мг/м ² /д перорально 1-4-й дні Преднізолон 60 мг/м ² /д перорально 1-4-й дні Наступний курс розпочинається на 22-й день
18.	VCD	Бортезоміб – 1,3 мг/м ² /д в/в,1,4, 8,11-й Дексаметазон 20 мг/д перорально 1-2,4-5,8-9, 11-12-й. Циклофосфан 50 мг/д перорально 1-11-й дні, 11 циклів терапії. Наступний курс розпочинається на 22-й день
19.	Монотерапія Бортезомібом	Бортезоміб 1,3мг/м ² /д в/в 1 раз на тиждень, - тривало тривало – до появи ознак або прогресії захворювання, або до появи ознак токсичності лікування III-IV ступеня
20.	BP	Бендамустин 120-150мг/ м ² /д в/в 1-2-й дні Преднізолон 60 мг м ² /д в/в або перорально 1-4-й дні Наступний курс розпочинається на 29-й день
21.	V-MPT	Бортезоміб 1.3 мг/м ² /д в/в 1, 4, 15, 22-й дні Мелфалан 6 мг/м ² /д перорально 1-5-й дні Преднізолон 60 мг/м ² /д р.о 1-5-й дні Талідомід 100 мг/д перорально постійно Наступний курс розпочинається на 29-й день

Курси ПХТ для кандидатів на АТСК	VAD, DAV, DVD, TD, TBiD, TCD, VD, PAD, VTD, Високі дози дексаметазону/ метилпреднізолон (пульс-терапія)
Курси ПХТ для кондиціонування	HDM
Курси ПХТ для не кандидатів на АТСК	MP, Високі дози дексаметазону/ метилпреднізолон (пульс-терапія), TMP, TD, TBiD. VMP, VAD, VTD
Курси ПХТ для пацієнтів похилого віку	Низькі дози MP/TMP, низькі дози дексаметазону, TCD, TBiD, VCD
Підтримуюча терапія	Тривала монотерапія талідомідом або бортезомібом.
Схеми лікування при рецидиві/прогресії ММ	V-MPT, BP, VMP, VTD, VCD, VD, TDD, TCD, TD, VAD, монотерапія талідомідом або бортезомібом

Лікування пацієнтів з резистентними та рецидивними формами множинної мієломи

Ранні рецидиви	зміна тактики терапії на ту, яка відрізняється від 1-ї лінії
Пізні рецидиви (тривалість ремісії після ПХТ більше року)	повторити такі самі схеми терапії, за допомогою яких була досягнута позитивна відповідь
Пізні рецидиви (тривалість ремісії після АТКМ більше року)	тактика лікування повинна містити препарати нової лінії
Пізні рецидиви (тривалість часткової ремісії після лікування бортезомібом (більше 6 місяців ¹))	можна повторити такі самі курси з бортезомібом

¹Часто режими, які були використані для терапії 1-ї лінії, можуть привести до другої ремісії, якщо рецидив захворювання верифікований більше ніж, через 6 місяців.

4.2.5. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості використання
Самостійна променева терапія	Променева терапія на уражену зону у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 45 Гр та більше	¹ Самостійна - тільки для лікування солітарної плазмоцитомы
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони (патологічні переломи та /або великі зони ураження) у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози до 30 Гр	Контроль показників загального аналізу крові: гемоглобін, лейкоцитів, тромбоцитів
Променева терапія з метою знеболення	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 8-10 Гр	

¹ Сольтарна плазмоцитома кістки: променева терапія до 45 Грей та більше на вогнище ураження (категорія 2А).

Сольтарна плазмоцитома м'яких тканин (м'якотканинний компонент): променева терапія до 45 Грей та більше на вогнище ураження (категорія 2А) та /або хірургічне втручання.

4.2.6. Діагностика, профілактика та лікування ускладнень ММ

Синдром гіперв'язкості (гіпервіскозний синдром) – стійке підвищення в'язкості крові у пацієнтів з ММ виникає за рахунок надмірного синтезу та секреції плазматичними клітинами патологічних парапротеїнів, що впливають на реологічні властивості крові.

Клініка: кровоточивість слизових оболонок (носові та кровотечі із ясен), геморагічна ретинопатія, розширення вен сітківки, порушення периферійного кровотоку, синдром Рейно; зі сто-

рони нервової системи (головний біль, запаморочення, ністагм, зниження слуху, атаксії, парестезії, диплопія); серцева недостатність; геморагічні прояви (синці та пурпура).

При синдромі гіперв'язкості особливо в випадку парапротеїнемічної коми, доцільне проведення плазмаферезу. Показаннями до проведення є: парапротеїнемічна кома, клінічні прояви (кровоточивість, підвищення артеріального тиску, порушення зору, неврологічні порушення), підвищення рівня загального білка вище 120 г/л. Плазмаферез проводиться щоденно або через день. В якості інфузійної терапії використовують розчини електролітів, при гіпоальбумінемії – розчини альбуміну.

Гіперкальціємія – підвищення рівня кальцію в сироватці крові вище 2,6 ммоль/л. Гіперкальціємія при ММ пов'язана з продукцією плазматичними клітинами остеобласт-активуючого фактору. Важливий рівень не загального, іонізованого кальцію.

Клініка: поліурія, закрепи, нудота і блювання, летаргія, мозкові порушення, дегідратація, кома.

Терапевтичні заходи включають гіпергідратацію (введення не менше 3-4 л рідини на добу). Для посилення діурезу з метою пригнічення каналцевої реабсорбції натрію та калію та збільшення екскреції кальцію використовують розчини електролітів у поєднанні із сечогінними засобами. Показано негайне проведення системної ХТ та призначення бісфосфонатів. Призначення глюкокортикостероїдів також повинно призначатися під контролем рівню кальцію. Також слід пам'ятати про забезпечення активного способу життя хворих, тому що тривала іммобілізація зазвичай посилює гіперкальціємію.

Мієломна нефропатія – форма нефротичного синдрому, найчастіша та найнесприятливіша ознака при ММ. Головними факторами є: протеїнурія, гіперкальціємія, гіперурикемія, а також інфекції та амілоїдоз. Амілоїдоз найчастіше зустрічається при мієломі Бенс-Джонса.

Клінічно мієломна нефропатія протікає у вигляді резистентної протеїнурії з наростаючою нирковою недостатністю. Класичні нефротичні симптоми (набряки, артеріальна гіпертензія, ретинопатія) для мієломної нирки не характерні.

Мієломна нефропатія не є протипоказанням для виконання протипухлинної терапії. Дози лікарських засобів у схемах індукції не знижуються. Гостра ниркова недостатність також не є протипоказанням до початку ХТ, однак, у даному випадку дози зменшуються на 1/3 та обов'язковим є проведення гемодіалізу.

Кістковий біль при ММ обумовлений підвищеною резорбцією кістки внаслідок інфільтрації плазматичних клітин та активації остеокластів. Спостерігається системний остеопороз з остеолітичними вогнищами без нового крайового кістковоутворення, що характерно для метастазів. Частіше деструктивні процеси розвиваються у плоских кістках та хребті, а також в проксимальних відділах довгих трубчастих кісток. Компресії підлягають в основному грудні та поперекові відділи хребта.

Для зменшення кісткового болю та профілактики переломів використовують бісфосфонати (памідронова, золедронава кислоти). Додатково можуть бути призначені аналгетики та інгібітор остеокластів кальцитонін. При патологічних переломах можливо використання променевої терапії та хірургічного лікування. Групи бісфосфонатів призначають згідно з відповідними інструкціями для медичного застосування препаратів.

4.3. Реабілітація

Реабілітація пацієнтів, які перенесли лікування з приводу ММ, направлена на позбавлення медичних, соціальних, трудових проблем. Важливою є психосоціальна та трудова реабілітація, котра може бути реалізована завдяки індивідуальній роботі з психологом, так і шляхом участі пацієнтів у діяльності асоціацій хворих та волонтерських організацій.

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Вимоги до закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, які повинні періодично підвищувати кваліфікацію з питань діагностики та паліативної допомоги при злоякісних новоутвореннях на короткотермінових курсах в регіональному онкологічному закладі. В сільській місцевості допомога може надаватись фельдшерами (медичними сестрами загальної практики).

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вимоги до закладів охорони здоров'я, які надають вторинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікар-гематолог, за його відсутності в ЗОЗ – лікар-онколог. Медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, рентгенологів, лікарів-лаборантів.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Рентгенодіагностичне обладнання, ультразвуковий діагностичний апарат, електрокардіограф, лабораторне обладнання, загальноклінічне обладнання та інше, відповідно до Табеля оснащення.

5.3. Вимоги до установ, які надають третинну медичну допомогу

5.3.1. Кадрові ресурси

Лікарі: гематолог, за необхідності забезпечити доступність хірурга-онколога, лікаря з променевої терапії. Медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, анестезіолог, нефролог, невропатолог, хірург, лікар-лаборант, патологоанатом.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення)

1. Антинеопластичні засоби: Бендамустин, Бортезоміб, Вінкрестин, Доксорубіцин, Етопозид, Ломустин, Мелфалан, Циклофосфамід.

2. Імуносупресанти: Талідомід.

3. Глюкокортикоїди: Дексаметазон, Метилпреднізолон, Преднізолон.

4. Бісфосфонати: Кислота золедронова, Кислота ібандроннова, Кислота клодроннова, Кислота памідроннова.

5. Лікарські засоби інших фармакотерапевтичних груп: Кальцитонін, Натрію гідрокарбонат, Натрію хлорид, Розчин альбуміну людини, Фуросемід.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів

6.12. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин;

6.13. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з ММ.

6.14. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану протягом звітного періоду.

6.15. Відсоток випадків ММ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

6.16. Виживаність пацієнтів з ММ.

6.17. Відсоток випадків ММ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено методом імунофіксації білків сироватки крові та сечі.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1.А) Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) на первинному рівні охорони здоров'я регіону. Якість медичної допомоги пацієнтам зі злякисними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 р. – 90 %

2016 р. та подальший період – 100 %.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам зі злякисними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем загальної практики - сімейним лікарем/дільничним терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2. А) Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з ММ.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги хворим на ММ, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються закладами спеціалізованої допомоги, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника на наводиться у відсотках.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з ММ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги хворим на ММ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ММ.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3.А) Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих хворих, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики - сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) протягом звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду хворого, а також наявність або відсутність повторних загострень захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар загальної практики - сімейний лікар/дільничний терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги) має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий та перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: лікар загальної практики - сімейний лікар/дільничний терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки. За наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о), затвердженої наказом МОЗ України № 110 від 14 лютого 2012 року «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування» (далі - форма № 025/о) або Реєстраційній карті хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о), затвердженої наказом МОЗ України № 302 від 27 грудня 1999 року «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в поліклініках (амбулаторіях)» (далі - форма № 030-6/о) – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма № 025/о, форма № 030-6/о).

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини), з ММ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з ММ. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о);

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з ММ, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о), вкладний листок № 2 "Щорічний епікриз на диспансерного хворого"). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.4.А) Відсоток випадків ММ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), який надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ММ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ММ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.5.А) Виживаність пацієнтів з ММ.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією хворих. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан хворих, що перебувають на онкологічному обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки, слід зважати на загально недостатню кількість хворих для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності хворих на ММ, встановлені в 2000-2005 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України №11 "Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби" (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_11/pdf/6_13_surv_tbl.pdf). Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), який надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Показник відносної виживаності обчислюється автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан хворого менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуруються.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість хворих на ММ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-б/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість хворих на ММ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-б/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.6.А) Відсоток випадків ММ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено методом імунофіксації білків сироватки крові та сечі.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), який надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ММ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-б/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ММ, зареєстрованих зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт цитогенетичного та/або молекулярно-генетичного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-б/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика і лікування множинної мієломи», 2015.
2. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України від 22.01.1996 № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».
4. Наказ МОЗ України від 28.11.1997 № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».
5. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».
6. Наказ МОЗ України від 17.07.1996 № 214 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості гематологічної допомоги населенню України».
7. Наказ МОЗ України від 21.12.2009 № 954 «Про затвердження Примірною табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».
8. Наказ МОЗ України від 09.03.2010 № 211 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів».
9. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 № 1150 «Про затвердження Примірною табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
10. Наказ МОЗ України від 31.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
11. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
12. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».
13. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 735 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні інтенсивного лікування».
14. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
15. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».
16. Наказ МОЗ України від 01.10.2013 № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 16.01.2014 за № 77/24854.

Додаток 1

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома»

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ІЗ МНОЖИННОЮ МІЄЛОМОЮ

Мета лікування – отримання максимального ефекту від терапії при мінімумі побічних явищ та збереженні якості життя пацієнтів.

Необхідно пам'ятати, що план лікування визначає Ваш лікар з урахуванням групи ризику та загального стану!

**Що повинен знати пацієнт, який отримує протипухлинну терапію
Що таке хіміотерапія?**

Хіміотерапія – лікування лікарськими засобами, що мають протипухлинну дію, з метою знищення клітин злоякісної пухлини в організмі. Хіміотерапевтичні препарати впливають на різні фази клітинного циклу, що призводить до загибелі клітини новоутворення. Але, одночасно токсична дія хіміопрепаратів негативно впливає і на здорові органи та тканини організму.

Які ускладнення можуть виникнути під час проведення терапії?

Нудота і блювання – найбільш часті ускладнення. Ступінь прояву залежить від препарату, який застосовується, індивідуальної реакції пацієнта та коливається від незначної, тимчасової до постійної нудоти з частим блюванням.

Оскільки усі клітини організму, що швидко діляться, особливо клітини слизової оболонки ротової порожнини уразливі до дії хіміопрепаратів. Проведення хіміотерапії може призвести до розвитку локальної інфекції, утворення **ерозій та виразок** у ротовій порожнині.

Клінічними ознаками **кишкової дисфункції** є біль в животі, який значно посилюється після прийому їжі, часті рідкі випорожнення з домішками слизу, у важких випадках – з кров'ю. Про появу усіх небажаних явищ необхідно повідомити Вашого лікуючого лікаря..

Особливості харчування під час проведення протипухлинного лікування:

1. Під час кожного прийому їжі намагайтеся їсти поволі, щоб не виникало відчуття переповнення шлунка, їжте малими порціями впродовж всього дня.
2. Намагайтеся їсти лише м'яку їжу, бажано кімнатної температури.
3. Уникайте солодкої, жирної, гострої або дуже солоної їжі.
4. Ретельно пережовуйте їжу для поліпшення травлення.
5. Випивайте не менше 2-х літрів рідини на день (негазована вода, морси, узвари, компоти), рідину пийте невеликими ковтками.
6. Ретельно дотримуйтеся гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі).
7. Зубна щітка має бути м'якою. При тяжкому ураженні слизової оболонки ротової порожнини використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.
8. Якщо вранці Вас турбує нудота, ще до того, як встати з ліжка, слід з'їсти трохи печива або шматочок хліба.
9. При сильній нудоті зробіть декілька глибоких вдихів, дихайте поволі, можна випити прохолодний освітлений несолодкий фруктовий сік або негазовану воду, в період найбільш сильної нудоти намагайтеся заснути.
10. Після їжі не лягайте одразу в ліжку, а посидьте в кріслі не менше 2-х годин.
11. Намагайтеся відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтеся з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.
12. Впродовж 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте прийому рідини та їжі.
13. При виникненні нудоти або блювання, особливо протягом 24–48 годин після чергового введення протипухлинних препаратів, повідомляйте про це лікуючого лікаря і виконуйте дані ним рекомендації.

Алопеція (облисіння) – часта побічна дія протипухлинної терапії. В деяких випадках може зменшитися лише щільність волосяного покриву, в інших відбувається повна втрата волосся. Проте, після закінчення хіміотерапії через деякий час волосся повністю відновлюється. Під час проведення протипухлинного лікування рекомендується: користуватися шампунями для сухого і пошкодженого волосся; розчісуватись м'якою щіткою, коротко стригтись, носити головні убори.

Слабкість та анемія. Зменшення кількості еритроцитів в крові під час лікування зумовлене ураженням кісткового мозку патологічними клітинами та токсичною дією хіміопрепаратів. Це призводить до зниження рівня гемоглобіну в крові - розвивається анемія. Вона супроводжується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, запамороченням, частим серцебиттям і диханням. Крім того, причиною слабкості може бути масивний розпад пухлинних клітин на фоні хіміотерапії. Обов'язково повідомляйте лікуючого лікаря про розвиток зазначених явищ.

Інфекції. В результаті побічної дії хіміопрепаратів підвищується сприйнятливність організму до інфекцій. Причиною більшості інфекційних ускладнень при хіміотерапії можуть стати бактерії, що знаходяться на шкірі, в ротовій порожнині, у шлунково-кишковому тракті, в області статевих органів та, зазвичай, нешкідливі для організму. Іноді інфекційні ускладнення можуть розвинути навіть при ретельному дотриманні особистої гігієни. Про усі випадки підвищення температури, навіть незначного, необхідно повідомляти Вашого лікаря, оскільки може виникнути необхідність призначення антибактеріальної терапії.

Геморагічні ускладнення і кровоточивість. Зниження кількості тромбоцитів підвищує ризик кровоточивості, навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова або ясна кровотеча. При появі кровохаркання, блювоти «кавовою гущею» і випорожнень чорного кольору необхідно терміново повідомити Вашого лікаря.

Пригнічення кровотворення. Найчастіше пригнічення кровотворення спостерігається через 7–14 днів після закінчення курсу хіміотерапії. В цей час необхідно дотримуватись ізольованого режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватись тільки термічно обробленою їжею.

Вплив на статеву систему. Хіміотерапія може мати негативний вплив на статеві органи та їх функцію як у чоловіків, так і у жінок. Вірогідність безпліддя слід обговорити з лікуючим лікарем ще до початку лікування. Термін відновлення репродуктивної функції залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, кількості курсів хіміотерапії, а також віку пацієнта та його загального стану.

У чоловіків в результаті хіміотерапії може зменшитися кількість та знизитися рухливість сперматозоїдів, що може стати причиною тимчасового або тривалого безпліддя. Чоловіки, яким проводиться хіміотерапія, повинні користуватись ефективними контрацептивними засобами, оскільки деякі протипухлинні препарати викликають генетичні порушення в зародкових клітинах. Обговоріть з лікарем, коли після завершення лікування можна припинити застосовувати контрацептиви.

У жінок протипухлинні лікарські препарати можуть викликати порушення функції яєчників і призвести до гормональної перебудови організму. В результаті у багатьох жінок виникають порушення менструального циклу, іноді менструації взагалі припиняються, можуть з'явитись симптоми, схожі на прояви клімаксу: «припливи», відчуття жару, свербіння і сухість в області статевих органів. Для запобігання таких ускладнень застосовують спеціальні лікарські засоби. Рекомендується носити тільки бавовняну білизну, яка не перешкоджає вільній циркуляції повітря, та не носити тісну білизну або брюки. Порушення функції яєчників, викликане побічною дією хіміотерапії, може призвести до тимчасового безпліддя, тривалість якого залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, а також віку жінки.

Вплив на статеве життя. У багатьох пацієнтів зміни в цій сфері незначні або відсутні. Деякі пацієнти відзначають зниження статевого потягу внаслідок ряду психологічних, емоційних та фізичних чинників, що супроводжують хіміотерапію. Тому дуже важливо зберегти взаєморозуміння між подружжям (статевими партнерами) щодо цього делікатного питання. Хіміотерапія лише тимчасово впливає на статевий потяг і звичний характер статевого життя.

Грипоподібний синдром характерний при застосуванні моноклональних антитіл. Проявляється підвищенням температури, ознобом, головним болем, ломотою в усьому тілі. При появі

будь-яких з вищевказаних симптомів під час проведення лікування повідомляйте Вашого лікаря. Пам'ятайте: грипоподібний синдром зустрічається, як правило, лише при перших введеннях хіміопрепарату, при наступних введеннях більшість пацієнтів переносять лікування добре.

Пам'ятайте, що Ви отримуєте ефективне лікування, здатне повністю знищити пухлинні клітини, а ускладнення, пов'язані з лікуванням, тимчасові. Сучасна медицина досягла значних успіхів у профілактиці та лікуванні більшості важких ускладнень, пов'язаних з небажаною побічною дією протипухлинних лікарських препаратів.

Про усі небажані прояви обов'язково повідомляйте Вашого лікаря!

Додаток 2
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Множинна мієлома»

Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування (СТСАЕ)

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Гемоглобін, г/л	< НМН-100 г/л	80-100 г/л	65-80 г/л	<65 г/л
Лейкоцити 10 ⁹ /л	< НМН – 3,0 x10 ⁹	2,0-2,9 x10 ⁹	1,0-1,9 x10 ⁹	< 1,0 x10 ⁹
Гранулоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 1,5 x10 ⁹	1,0-1,4 x10 ⁹	0,5-0,9 x10 ⁹	< 0,5 x10 ⁹
Тромбоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 75 x10 ⁹	50-74 x10 ⁹	25-49 x10 ⁹	< 25 x10 ⁹
Білірубін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3,0 x ВМН	>3,0 – 10 x ВМН	> 10,0 x ВМН
Лужна фосфатаза	>ВМН -2.5xВМН	>2.5 -5 x ВМН	>5 -20,0 x ВМН	> 20,0 x ВМН
АСТ, АЛТ	>ВМН -2.5xВМН	>2,5 -5,0 xВМН	>5,0 - 20,0 xВМН	> 20,0 ВМН
Діарея	2-3 епізоди випорожнення на добу	4-6 епізодів на добу, або випорожнення декілька раз у ночі	7-9 епізодів на добу, нетримання, синдром мальадсорбції	10 разів і більше на добу, кров'яна діарея, дегідратація, потребує в/в введення рідини
Нудота	Вживає помірну кількість їжі	Кількість їжі значно зменшена	Практично не вживає їжу	-
Блювання	1 раз на добу	2-5 разів на добу	6-10 разів на добу	>10 разів на добу
Мукозит/стоматит	Сверблячка, печія, еритема	Еритема, виразки, прийом їжі вільний	Виразки, важко приймати їжу, необхідна тільки рідка їжа	Приймати їжу неможливо. Некроз слизової оболонки.
Креатинін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3 x ВМН	>3 – 6 x ВМН	> 6 x ВМН
Протеїнурія	0.15 – 1.0 г/24 год	>1.0 – 3.5 г/24год	>3.5 г/24 год	Нефротичний синдром
Гіперглікемія	>ВМН – 8.9 ммоль/л	>8.9 ммоль/л – 13.9 ммоль/л	>13.9 ммоль/л – 27.8 ммоль/л	>27.8 ммоль/л
Гіпоглікемія	< НМН - 3.0 ммоль/л	3.0 ммоль/л – 2.2 ммоль/л	2.2 ммоль/л – 1.7 ммоль/л	<1.7 ммоль/л
Гіпертермія	38 - 39°C	39°C-40°C	Більше 40°C протягом ≤24 годин	Більше 40°C протягом >24 годин
Алергічні реакції	Почервоніння або висип Медикаментозна лихоманка > 38С	Висипка Почервоніння Кропивниця Задишка	Симптоматичний бронхоспазм з або без кропивниці	Анафілактичний шок

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
		Медикаментозна лихоманка більше 38С	Набряк Гіпотонія	
Волосся	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	Середня	Виражена	Серйозна	Погрожуюча життю
Гіпертензія	Асимптоматична, транзиторна, менше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Періодичне або постійне більше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Вимагає більше одного лікарського засобу або більш інтенсивної терапії, ніж раніше	Погрожуюча життю
Периферичні невропатії	Парестезії/ або зниження сухожильних рефлексів	Важкі парестезії, помірна слабкість	Нестерпні парестезії, втрата рухових реакцій	Параліч
Синдром лізису пухлини	--	--	наявний	загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Фебрильна нейтропенія	--	--	наявна	загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Екстравазація в місці введення	--	еритема із супутніми симптомами (флебіт, біль, набряк)	виразка або некроз тканин. Показане оперативне втручання	стан загрожує життю, потрібна невідкладна терапія
Біль	Слабкий	Помірний	Сильний	Нестерпний, який потребує застосування наркотичних ЛЗ

НМН – нижня межа норми

ВМН – верхня межа норми

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

08 жовтня 2013 року № 866

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ), ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

**НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ ТА
ЛІМФОМА ХОДЖКІНА**

Перелік скорочень та визначень, що застосовані в протоколі

АТ	- антитіла
АТСК	- аутотрансплантація стовбурових клітин
ВГВ	- вірус гепатиту В
ВДХТ	- високодозова хіміотерапія – хіміотерапія з введенням мієлоаблятивних доз цитостатичних препаратів з необхідністю введення гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів для реконституції гемопоезу
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
Заклади спеціалізованої допомоги	- в даному протоколі – заклади охорони здоров'я або підрозділи закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна
Г-КСФ	- гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ДВВКЛ	- дифузна В – великоклітинна лімфома
ЕКГ	- електрокардіографія
MALT лімфома	- екстранодальна мукозасоційована лімфома (mucose-associated lymphoid tissue - MALT) – індолентна В-клітинна лімфома, один з підтипів лімфом з клітин маргінальної зони, що розвивається з лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ІГХД	- імуногістохімічне дослідження
ІФТ	- імунофенотипування
кг	- кілограм
КМ	- кістковий мозок
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛВ	- лімфатичні вузли
ЛДГ	- лактатдегідрогеназа
ЛХ	- лімфома Ходжкіна – первинне злоякісне пухлинне захворювання лімфатичної системи, що супроводжується збільшенням лімфатичних вузлів, в яких на фоні клітинного поліморфізму виявляють атипові багатоядерні клітини Рід-Штернберга та одноядерні клітини Ходжкіна
МВ	- макроглобулінемія Вальденстрема – хронічне злоякісне лімфопроліферативне захворювання, характеризується дифузною лімфоїдно-плазмоклітинною інфільтрацією кісткового мозку з переважно інтра-трабекулярним ростом пухлини та супроводжується ІgМ-моноклональною гамапатією
МКАТ	- моноклональні антитіла
МКХ	- міжнародна класифікація хвороб

мг	- міліграм
мл	- мілілітр
м ²	- квадратний метр
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
НХЛ	- неходжкінські лімфоми – гетерогенна група злоякісних хронічних лімфопроліферативних захворювань, які за біологічними властивостями, клінічними проявами, морфологічними особливостями, відповіддю на терапію та прогнозом, агресивністю перебігу розподіляються на НХЛ високого та низького ступеня злоякісності
ОЦК	- об'єм циркулюючої крові
ПВ	- повна відповідь
ПВн	- повна відповідь не підтверджена
ПЕТ	- позитронно-емісійна томографія
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПЛЦНС	- первинна лімфома ЦНС – рідкісний тип НХЛ, який виникає в ЦНС і не поширюється за її межі, як правило, гістологічно належить до дифузної В-великоклітинної лімфоми
ПТ	- променева терапія
ПХТ	- поліхіміотерапія
РВД	- разова вогнищева доза
СВД	- сумарна вогнищева доза
СЗ	- стабілізація захворювання
Спеціальне лікування, спеціальне протипухлинне лікування	- в даному протоколі – лікування, яке направлене на пошкодження та/або знищення пухлини та передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації
ТКМ	- трансплантація кісткового мозку
Т(Г)СК	- трансплантація (гемопоетичних) стовбурових клітин
Т-клітинні лімфоми	- гетерогенна група лімфопроліферативних захворювань, які характеризуються клональною проліферацією Т-лімфоцитів
УЗД	- ультразвукова діагностика
ХТ	- хіміотерапія
ХП	- хіміопрепарат
ФДГ	- фтордезоксиглюкоза
ЦНС	- центральна нервова система
ЧВ	- часткова відповідь
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
СТСАЕ	- загальні критерії оцінки побічних ефектів (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Неходжкінська лімфома, лімфома Ходжкіна

1.2. Шифр згідно з МКХ-10: С81, С82, С83, С84, С88

1.3. Користувачі: лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, лікарі, які працюють в закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги, онкологи, гематологи, хірурги-онкологи, радіологи, лікарі з променевої терапії.

1.4. Мета: визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностика та лікування злоякісних лімфом, а також медичної допомоги після закінчення спеціального лікування пацієнтам старше 18 років.

1.5. Дата складання протоколу: червень 2013 року.

А.1.6. Дата перегляду протоколу: червень 2016 року.

Адреса для листування:

Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», 03151, м.Київ, вул.Ушинського, 40. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я: <http://www.moz.gov.ua> та <http://www.dec.gov.ua/mtd/>

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

За даними Національного канцер-реєстру України в 2010 р. було діагностовано 3556 нових випадків захворювання на лімфоми: 2396 хворих на НХЛ (1257 чоловіків та 1139 жінок) та 1160 – на лімфому Ходжкіна (552 чоловіки та 608 жінок). Кількість пацієнтів з лімфомою, які перебували на обліку в Національному канцер-реєстрі України на кінець 2011 р., становила 27 413 (12520 з неходжкінської лімфомою та 14893 – лімфома Ходжкіна). Кількість зареєстрованих летальних випадків від лімфоми в 2010 р. склала 1632 (393 – лімфома Ходжкіна та 1239 – неходжкінська лімфома).

II. Загальна частина

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Діагностика і лікування лімфом у дорослих», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з лімфомами. Положення й Обґрунтування уніфікованого клінічного протоколу, побудованого на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із злоякісними лімфомами і охоплюють всі етапи. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення даного виду злоякісних пухлин дозволять суттєво поліпшити та зменшити витрати на медичну допомогу.

Діагноз лімфома встановлюється на основі гістологічного (цитологічного) висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та пухлинного утворення у закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування (далі – заклади спеціалізованої допомоги). Перед початком спеціального лікування проводиться обстеження з метою правильного встановлення виду лімфоми, стадії захворювання. У випадках прогресування захворювання, коли відсутні показання для продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі та терапевти дільничні відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення лімфом, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги. Суттєву допомогу в їх роботі надають фельдшери та медсестри, які пройшли підготовку за фахом «Медсестринство в онкології».

Перелік закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна

Заклади, підпорядковані МОЗ України, НАМН України

№ з/п	Заклади охорони здоров'я	Адреса
1	Національний інститут раку	м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43
2	Державна установа «Інститут медичної радіології імені С.П.Григор'єва Національної академії медичних наук України»	м. Харків, вул. Пушкінська, 82
3	Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» Національної академії медичних наук України	м. Львів, вул. Генерала Чупринки, 45
4	Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України»	м. Київ, вул. М.Берлінського, 12

№ з/п	Заклади охорони здоров'я	Адреса
5	Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»	м. Київ, пр. Перемоги, 119/121
6	Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К.Гусака Національної академії медичних наук України	83045, м. Донецьк, пр. Ленінський, б.47

Комунальні заклади охорони здоров'я

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
1	АР КРИМ	Кримська республіканська установа «Онкологічний клінічний диспансер»	95023, м. Сімферополь, вул. Беспалова 49-А.
		Відокремлений підрозділ кримської республіканської установи «Онкологічний клінічний диспансер» у м. Керч	98300, м. Керч, вул. Орджонікідзе, 66
		Феодосійська міська лікарня, онкологічне відділення	98100 м. Феодосія, вул. Ген. Горбачова, 4
2	Вінницька область	Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер	21021 м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 84
3	Волинська область	Волинський обласний онкологічний диспансер	43018 м.Луцьк, вул.Тимирязєва, 1
		Волинська обласна клінічна лікарня, відділення гематології	43018 м. Луцьк, пр-т Грушевського, 21
4	Дніпропетровська область	Комунальний заклад «Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер»	49055 м. Дніпропетровськ, вул. Гавриленко 1
		Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4	49102м. Дніпропетровськ вул. Ближня, 31
		Комунальний заклад «Криворізький онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради	50048 м. Кривий Ріг, Дніпропетровське шосе, 1
5	Донецька область	Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад «Донецький обласний протипухлинний центр»	83092 м. Донецьк, вул. Полоцька, 2-а
		Комунальна лікувально-профілактична установа «Міський онкологічний диспансер м. Донецька»	83087 м. Донецьк, вул. Калініна, 11
		Комунальний заклад охорони здоров'я «Міський онкологічний диспансер м. Єнакієво»	86420 м. Єнакієво, вул. Фурманова, 2

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
		Комунальна лікувально-профілактична установа "Міський онкологічний диспансер м.Краматорська"	84307 м. Краматорск, вул. Орджонікідзе, 1
		Комунальна лікувально-профілактична установа «Міський міжрайонний онкологічний диспансер м. Маріуполя»	87500 м. Маріуполь, пр. Леніна, 80
		Комунальна лікувально-профілактична установа "Міський онкологічний диспансер м. Горлівка"	84601 м. Горлівка, пр. Леніна, б.28
		Онкологічне відділення Артемівської ЦРЛ	84500, м. Артемівськ, в. Артема, б.10
		Онкологічне відділення МЛ №2 м. Макіївки	86120, м. Макіївка, в.Ферганська, б.12
		Онкологічне відділення МЛ №2 м. Сніжне	86503, м. Сніжне, в. Першоуральська, б.1
6	Житомирська область	Житомирський обласний онкологічний диспансер	10013 м. Житомир вул. Фещенко-Чупівського, 24/4
		Житомирська обласна клінічна лікарня імені О.Ф.Гербачевського, Гематологічний центр	10002 м. Житомир, вул. Червоного Хреста, 3
7	Запорізька область	Запорізький обласний онкологічний диспансер	69040м. Запоріжжя вул. Культурна, 177-а
		Комунальна установа «Запорізька обласна клінічна лікарня», відділення гематології	69600, м. Запоріжжя, Оріховське шосе, 10
8	Закарпатська область	Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер,	88014 м. Ужгород, вул. Бродлоковича,2
9	Івано-Франківська область	Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер	76018 м. Івано-Франківськ, вул. Медична, 17
10	м.Київ	Київський міський клінічний онкологічний центр	3115 м. Київ, вул. Верховинна, 69
		Київський центр трансплантації кісткового мозку	04115 м. Київ, Пр. Перемоги, 119
		Київська міська клінічна лікарня №9	м. Київ, вул. Ризька, 1
11	Київська область	Комунальний заклад Київської обласної ради "Київський обласний онкологічний диспансер"	04050 м. Київ, вул. Боговутівська, 1

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
		Комунальний заклад Київської обласної ради «Білоцерківський обласний онкологічний диспансер»	09100 Київська обл., м. Біла Церква, вул. Ярослава Мудрого, 56
12	Кіровоградська область	Кіровоградський обласний онкологічний диспансер	25011 м. Кіровоград вул. Ялтинська, 1
		Кіровоградська обласна клінічна лікарня, відділення гематології	м. Кіровоград, пр-т Університетський, 2/5
13	Луганська область	Луганський обласний клінічний онкологічний диспансер	91017 м. Луганськ, вул. Краснодонська, 8
		Комунальний заклад «Алчевський обласний онкологічний диспансер»	94200 м. Алчевськ, вул. Гагаріна, 23Б
14	Львівська область	Львівський обласний онкологічний диспансер	79031 м. Львів вул. Гашека, 2-а
		Львівський державний онкологічний регіональний променево-діагностичний центр	79031 м. Львів, вул. Ярослава Гашека, 3-а
		Львівська обласна клінічна лікарня	м. Львів, вул. Чернігівська 7
15	Миколаївська область	Миколаївський обласний онкологічний диспансер	54044 м. Миколаїв, вул. Миколаївська, 18
		Миколаївська обласна лікарня – заклад комунальної власності області, відділення гематології	м. Миколаїв, вул. Київська, 1
16	Одеська область	Комунальна установа «Одеський обласний онкологічний диспансер»	65056 м. Одеса, вул. Нежданової, 32
		Комунальна установа «Одеська обласна клінічна лікарня», гематологічне відділення	65000, м. Одеса, вул. Ак.Заболотного, 26
		Міська лікарня №3 м.Ізмаїл	68600 м. Ізмаїл, вул. Шевченко, 1
17	Полтавська область	Полтавський обласний онкологічний диспансер	36011 м. Полтава, вул. Володарського, 7-а
		Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В.Скляфософського	м. Полтава, вул. Шевченка 23
		Кременчуцький міський онкологічний диспансер	39600 м. Кременчук, вул. 40 років Жовтня, 60/1
18	Рівненська область	Рівненський обласний онкологічний диспансер	33009 м. Рівне вул.О.Олеся, 12
		Рівненська обласна клінічна лікарня, онкогематологічне відділення	33000, м. Рівне, вул. Київська, 78-г

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
19	м.Севастополь	Севастопольський міський онкологічний диспансер	99028 м. Севастополь, вул.Єрошенко, 13
20	Сумська область	Обласний комунальний заклад «Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер»	40003 м. Суми, вул. Привокзальна, 31
21	Тернопільська область	Комунальна установа Тернопільської обласної ради «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер»	46023 м. Тернопіль, вул. Кунчинського,8
22	Харківська область	Комунальний заклад охорони здоров'я «Харківський обласний клінічний онкологічний центр»	61070 м. Харків, вул. Лісопарківська, 4
23	Херсонська область	Херсонський обласний онкологічний диспансер	73000 м. Херсон Кіндійське шосе, 26 б
		Херсонська обласна клінічна лікарня	73000, м. Херсон, пр. Ушакова,67
24	Хмельницька область	Хмельницький обласний онкологічний диспансер	29009 м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1
		Хмельницька обласна лікарня, відділення гематології	29000 м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1
25	Чернівецька область	«Чернівецький обласний онкологічний диспансер»	58000 м. Чернівці, вул. Червоноармійська, 242
26	Черкаська область	Обласний лікувально-діагностичний гематологічний центр Черкаського обласного онкологічного диспансеру	18009 м. Черкаси, вул. Менделєєва, 7
27	Чернігівська область	Комунальний лікувально-профілактичний заклад «Чернігівський обласний онкологічний диспансер»	14029 м. Чернігів, пр. Миру, 211

III. Основна частина

III.1 ДЛЯ УСТАНОВ, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики лімфом.

Існують докази щодо впливу способу життя та оточуючого середовища на виникнення лімфом.

Існують докази щодо впливу *Helicobacter pylori* на виникнення В-клітинної лімфоми шлунку.

Основні фактори ризику розвитку лімфом:

- Більшість випадків НХЛ діагностується у людей старше 60 років;
- Вроджений імунodefіцит та набутий імунodefіцит, викликаний в тому числі застосуванням імуносупресивних препаратів з приводу пересадки органів, цитостатичних препаратів при лікуванні злоякісних захворювань;
- Ожиріння, перевищення індекса маси тіла понад 30 кг/м^2 , розрахований за формулою: маса тіла(кг)

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{-----}}{[\text{зріст (м)}]^2}$$

- Інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ);
- Інфікування вірусом Епштейна-Барра;
- Інфікування *Helicobacter pylori* пов'язане із зростанням ризику екстранодальної мукозасоцірованої MALT-лімфоми;
- Лімфома Ходжкіна в анамнезі;
- Вплив іонізуючої радіації понад природний рівень;
- Тривалий контакт з бензолом, гербіцидами та інсектицидами;
- Тютюнопаління.

Необхідні дії лікаря

1.1. Всіх осіб, які отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, скеровувати на профілактичний огляд стосовно онкологічної патології – онкопрофогляд 1 раз на рік.

1.2. Рекомендувати уникати впливу факторів ризику розвитку лімфом, що пов'язані зі способом життя та з оточуючим середовищем.

2. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти зі збільшеними лімфатичними вузлами мають бути направлені до спеціаліста – онколога, гематолога після виключення інфекційного процесу впродовж 10 днів.

Обґрунтування

Діагноз лімфома встановлюється у закладі спеціалізованої допомоги на підставі гістологічного висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лімфаденопатія є патогномонічним симптомом при лімфомах.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання.

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

2.3. Виключити інфекційний характер процесу.

2.4. Скерувати пацієнта зі збільшеними лімфатичними вузлами, якщо відсутня позитивна динаміка при наявності В-симптомів (див. розділ IV.1.1), впродовж 10 днів до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ III.3.).

3. Лікування

Положення протоколу

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій та навіть одужанню пацієнтів з лімфомами.

Обґрунтування

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна здійснюється виключно у закладах спеціалізованої допомоги.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури на ділянки збільшених лімфатичних вузлів до верифікації процесу.

3.2. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій онколога, гематолога та інших спеціалістів та надавати інформацію на основі даних адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування лімфом у дорослих» та пам'ятки для пацієнта з лімфомами (додаток 1).

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконан-

ню пацієнтом рекомендацій спеціалістів.

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, при необхідності пацієнт скеровується в заклади, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на рак, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування лімфоми.

Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє більш тривалій виживаності.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність, тому після проведеного лікування злоякісної лімфоми пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. розділ III.4).

4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).

4.3. Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 30-6/о).

4.4. Взаємодіяти з районним онкологом, щоквартально уточнювати списки пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмінюватись медичною інформацією про стан хворих.

4.5. Надавати інформацію пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, або особі, яка доглядає за пацієнтом, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини.

4.6. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

4.7. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1). Періодичний фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

Бажані

Навчання навичок комунікації з пацієнтами, хворими на рак, під час курсів підвищення кваліфікації на базі онкологічного диспансеру, розроблені на основі рекомендацій психологів.

III.2. ДЛЯ УСТАНОВ НЕОНКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ (СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнт з підозрою на лімфому впродовж 10 днів скеровується до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації або інший – за бажанням пацієнта (див. розділ III.3.).

Обґрунтування

Діагноз лімфома встановлюється у закладі спеціалізованої допомоги на підставі гістологічного висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лімфаденопатія є патогномонічним симптомом при лімфомах.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

2.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

2.3. Лабораторне дослідження крові:

- 2.3.1. Розгорнутий загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ;
- 2.3.2. Біохімічний аналіз крові: ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози;
- 2.3.3. Обстеження на сифіліс, гепатити, ВІЛ.
- 2.4. Інструментальні дослідження:
 - 2.4.1. ЕКГ;
 - 2.4.2. Рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях;
 - 2.4.3. УЗД лімфатичних вузлів шиї, аксиллярних, пахвинних, черевної порожнини (печінки, селезінки), малого тазу;
 - 2.4.5. Ендоскопія при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту.
- 2.5. Консультація:
 - 2.5.1. Інфекціоніста;
 - 2.5.2. Гастроентеролога;
 - 2.5.3. Дерматолога;
 - 2.5.4. Гінекологата ін. за показаннями.
- 2.6. При формуванні за результатами обстеження підозри на лімфому, виключення інфекційного характеру процесу, при відсутності позитивної динаміки та наявності В-симптомів (див. розділ IV.1.1) – скерувати пацієнта впродовж 10 днів до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ III.3.).

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна здійснюється виключно у закладах спеціалізованої допомоги.

Необхідні дії лікаря

- 3.1. Не призначати пацієнтам фізіотерапевтичні процедури на ділянки збільшених лімфатичних вузлів до верифікації процесу.
- 3.2. При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню ним рекомендацій онколога, гематолога та інших спеціалістів, а також проводити огляд з метою виявлення ускладнень спеціального лікування.

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у районного онколога, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом всіх рекомендацій спеціалістів.

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, в закладах, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Деякі форми психотерапії приносять користь хворим на рак пацієнтам, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування лімфоми.

Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє більш тривалій виживаності.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність, тому після проведеного лікування злоякісної лімфоми пацієнт потребує постійного нагляду районного онколога.

Необхідні дії лікаря - районного онколога

Обов'язкові

- 4.7. Ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).
- 4.8. Організація надання медичної допомоги пацієнтам в проміжках між курсами спеціального лікування, після завершення спеціального лікування.

Бажані

При зверненні лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта за консультацією, при самостійному зверненні пацієнта або особи, яка доглядає за пацієнтом, – надавати інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високим ризиком виникнення рецидиву або іншої пухлини.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на лімфому до закладу спеціалізованої допомоги:

2.3.1. Клінічний аналіз крові (загальний);

2.3.2. Біохімічний аналіз крові;

2.3.3. Висновок спеціаліста з інфекційних захворювань;

2.3.4. Висновок рентгенолога, рентгензнімки органів грудної клітки в 2 проекціях додаються обов'язково;

2.3.5. Висновок УЗД дослідження, УЗД-знімки додаються обов'язково.

ІІ.3. ДЛЯ УСТАНОВ, ЩО НАДАЮТЬ СПЕЦІАЛІЗОВАНУ ОНКОЛОГІЧНУ/ГЕМАТОЛОГІЧНУ, ТРЕТИННУ (ВИСОКО-СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ (ЗАКЛАДИ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ)

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагностика злоякісних лімфом полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення, яке походить з лімфоїдної тканини, встановлення нозологічної форми, гісто-, імуногістохімічного варіанту лімфоми. Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії.

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань до застосування спеціального лікування.

Перед початком спеціального лікування необхідно визначити прогностичні фактори з метою визначення групи ризику (див. розділ IV.1.2).

Обґрунтування

Морфологічне дослідження та стадіювання є основними заходами в діагностиці лімфом, оскільки саме морфологічна форма визначає вибір методів спеціального лікування (додаток 2).

Хірургічна біопсія повинна виконуватись в найбільш клінічно значущому місці; необхідно намагатись видалити лімфатичний вузол непошкодженим (додаток 3).

КТ є обов'язковим методом для стадіювання захворювання. Всі пацієнти повинні пройти КТ шиї, грудної клітки, черевної порожнини і тазу з внутрішньовенним введенням контрасту.

Остеосцинтиграфія – ефективний метод виявлення ураження кісток скелету.

Трепанобіопсія кісткового мозку дозволяє точніше виявити ураження кісткового мозку, в т.ч. за допомогою ПГХД.

Тест на вагітність необхідний для уникнення тератогенного впливу спеціального лікування на плід.

При проведенні протипухлинного лікування частина пацієнтів може втрачати фертильність, консультація спеціаліста з репродуктивної медицини дозволяє заготовити генетичний матеріал або призначити протекторну терапію.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1.13. Збір анамнестичних даних, в т.ч. виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).

1.14. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

1.15. Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливість подальшого зберігання вагітності.

1.16. Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG (див. розділ IV.1.2.).

1.17. Верифікація діагнозу

1.5.1. Хірургічна біопсія вогнища ураження з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків. Якщо матеріал неналежної якості – повторна (до трьох разів) біоп-

сія до отримання результатів належної якості;

Перелік оперативних втручань, які застосовуються для діагностики лімфом: ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органа; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако-, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.

Протипоказання до оперативного втручання:

Стан пацієнта за шкалою ECOG 4 бали. При стані пацієнта за шкалою ECOG 3 бали і менше питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується індивідуально. Пункційна біопсія є припустимою лише в окремих випадках для отримання цитологічного матеріалу з метою верифікації процесу у пацієнтів, які потребують призначення протипухлинного лікування за життєвими показаннями. Після покращення стану пацієнта питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується повторно;

1.5.2. Імуногістохімічне дослідження матеріалу біопсії. Якщо матеріал неналежної якості – повторна (до трьох разів) біопсія до отримання результатів належної якості;

1.5.3. Стерильна пункція/трепанобіопсія кісткового мозку з наступним морфологічним дослідженням матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості – повторне (до трьох разів) дослідження до отримання результатів належної якості;

1.18. З метою уточнення стадії злоякісного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта:

1.6.1. Лабораторні дослідження:

а) Клінічний аналіз крові (загальний) з обов'язковим визначенням ШОЕ;

б) Біохімічний аналіз крові (ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, глюкоза);

в) Коагулограма;

г) Обстеження на сифіліс, ВІЛ;

д) Обстеження на гепатит В, С, при позитивних результатах – кількісна ПЛР і консультація інфекціоніста;

е) Загальний аналіз сечі;

є) β -2 мікроглобулін;

ж) Визначення білкових фракцій методом електрофорезу (кількість М-протеїну) та імунофіксація сироватки крові та сечі (при підозрі на макроглобулінемію Вальденстрема);

з) Визначення вірусу Епштейна-Барра при підозрі щодо лімфоми Беркіта – вірусу Епштейна-Барра при ВІЛ-асоційованих та Т/НК-клітинних лімфомах, в окремих випадках при периферичних Т-клітинних лімфомах.

1.6.2. Інструментальні дослідження:

а) КТ шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу з внутрішньовенним введенням контрасту. Особливості виконання та оцінки результатів КТ: необхідно зазначити два діаметри лімфатичних вузлів та новоутворень (найбільшого і перпендикулярного до нього), виділити максимум 6 вузлів домінуючих (задовгі 1,5 см та ширші 1 см), та 4 не домінуючих (менші за вказані розміри) лімфатичних вузла та вогнища уражень, а також оцінювані вогнища (плеврит, перикардит, асцит, ураження кісток, проростання органів, плеври, перикарду тощо), розміри селезінки, печінки.

б) УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);

в) ЕКГ / Ехо-К;

г) Ендоскопія – при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;

д) КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС;

е) Остеосцинтиграфія – при симптомах ураження кісток;

є) При підозрі ураження параназальних синусів, молочної залози, яєчок, периорбітальної області, ЦНС, паравертебральної області, кісткового мозку, ВІЛ/СНІДі – люмбальна пункція.

1.19. Оцінка прогностичних індексів для визначення групи ризику (за міжнародними прогностичними індексами, які наведені в розділі IV.1.2).

1.20. Організувати консилиум у складі спеціалістів: онколога гематолога, лікаря з променевої терапії, хірурга-онколога для визначення плану лікування.

Бажані

- 1.21. Імунофенотипування.
- 1.22. Цитохімічне дослідженням мазків кісткового мозку та периферичної крові.
- 1.23. Молекулярно-генетичні маркери для визначення генних мутацій, мутації bcl-2, bcl-1, c-myc – за показаннями.
- 1.24. Цитогенетичний або FISH-аналіз t(14;18); t(3;v); t(8;14); t(11;14) – за показаннями.
- 1.25. Визначення вірусу Епштейна-Барра.
- 1.26. Консультація спеціаліста з репродуктивної медицини з питань збереження дітородної функції перед спеціальним лікуванням за бажанням пацієнта.
- 1.27. ПЕТ-дослідження.

2. Госпіталізація

Положення протоколу

До закладів спеціалізованої допомоги пацієнт з підозрою на лімфому скеровується лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом, районним онкологом, іншим лікарем-спеціалістом.

Обґрунтування

Запідозрений діагноз лімфоми потребує госпіталізації пацієнта для проведення інвазивних діагностичних процедур, спеціального лікування при відсутності протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Ознайомити пацієнта з переліком можливих втручань, очікуваними ризиками та отримати перед госпіталізацією до стаціонару Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о), погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 003/о)

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування лімфоми полягає у застосуванні хіміо-, імуно- та променевої терапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, морфології та стадії пухлини. При локалізації лімфом в органах (наприклад, шлунку) застосовується хірургічне лікування з урахуванням стадії процесу.

Обґрунтування

Вибір лікування лімфоми визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта.

Протипухлинна медикаментозна та променева терапія спрямована на біохімічні процеси в оболонці, цитоплазмі, органелах або генетичному апараті клітин злякисного новоутворення. Спільною властивістю цих процесів є певний часовий порядок. Саме тому застосування лікувальних втручань упорядковане у вигляді схем з точним визначенням дози і часу прийому кожного лікарського засобу, дози і часу опромінення.

Необхідні дії лікаря

3.1. Призначити спеціальне лікування та обстеження в процесі лікування залежно від варіанту злякисної лімфоми (розділ IV.2, додатки 4, 5).

3.2. Моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

Положення протоколу

При виписуванні пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Обґрунтування

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

1. Завершення запланованого об'єму терапії;
2. Відсутність ускладнень терапії, що потребують лікування в стаціонарі;

3. Неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

4.1. Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о).

4.2. Надати пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, інформацію про можливі віддалені побічні ефекти лікування (додаток 1), необхідність проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації.

4.3. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

5. Диспансерне спостереження

Положення протоколу

В зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти з лімфомою підлягають диспансеризації з плановими оглядами в закладі спеціалізованої допомоги, в якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Обґрунтування

Пацієнти зі злоякісними лімфомами підлягають диспансерному спостереженню довічно.

Обстеження відповідно плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або іншої пухлини.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Забезпечити ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації.

План диспансеризації

1. Обстеження, які виконуються **протягом першого року** після закінчення спеціального лікування.

1.1. Один раз на 3 місяці:

1.1.1. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, розмірів печінки, селезінки.

1.1.2. Лабораторні дослідження крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози);

1.2. Один раз на 6 місяців:

1.2.1. КТ шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу або рентгенографія органів грудної клітки (при неможливості зробити КТ);

1.2.2. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);

1.2.3. ЕКГ / Ехо-К;

1.3. Один раз на рік контроль тиреотропного гормону після проведення променевої терапії на ділянку шиї;

1.4. При наявності симптомів ураження:

1.4.1. КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС;

1.4.2. Ендоскопія призначається при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;

1.4.3. Остеосцинтиграфія призначається при ознаках ураження кісток.

2. Обстеження, які виконуються **протягом другого року** після закінчення спеціального лікування.

2.1. Один раз на 6 місяці:

2.1.1. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, розмірів печінки, селезінки;

2.1.2. Лабораторні дослідження крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози);

2.2. Один раз на 6 місяців:

- 2.2.1. КТ шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, за очеревинного простору, малого тазу або рентгенографія органів грудної клітки (при неможливості зробити КТ);
- 2.2.2. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);
- 2.2.3. ЕКГ / Ехо-К;
- 2.3. Один раз контроль тиреотропного гормону після проведення променевої терапії на ділянку шиї;
- 2.4. При наявності симптомів ураження:
- 2.4.1. КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС
- 2.4.2. Ендоскопія призначається при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;
- 2.4.3. Остеосцинтиграфія призначається при ознаках ураження кісток.
3. Обстеження, які виконуються **протягом третього – п'ятого років** після закінчення спеціального лікування: один раз на 12 місяців.
- 3.1. КТ шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу або рентгенографія органів грудної клітки (при неможливості зробити КТ);
- 3.2. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);
- 3.3. ЕКГ / Ехо-К;
- 3.4. Контроль тиреотропного гормону після проведення променевої терапії на ділянку шиї;
- 3.5. При наявності симптомів ураження:
- 3.5.1. КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС;
- 3.5.2. Ендоскопія призначається при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;
- 3.5.3. Остеосцинтиграфія призначається при ознаках ураження кісток.
4. Жінкам через 8-10 років після закінчення лікування або починаючи з 40-річного віку щороку проводиться УЗД молочних залоз, за показаннями – мамографія. Якщо проводилась променева терапія на ділянку середостіння у віці від 10 до 30 років, окрім мамографії рекомендується МРТ молочних залоз щороку.
5. Рекомендується щорічна вакцинація проти вірусу грипу, особливо, після проведення променевої терапії на ділянку середостіння або терапії блеоміцином.
6. Після п'ятого року після закінчення спеціального лікування і впродовж наступних років, обстеження виконуються згідно зі скаргами та даними фізикального обстеження.
7. При підозрі на рецидив захворювання, появу іншої пухлини – див. п. 2. Діагностика розділу Ш.4.
8. Пацієнт перебуває на диспансерному обліку довічно.

IV. Опис етапів медичної допомоги

IV.1. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики

IV.1.1. Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста онколога/гематолога

<p>НОВОУТВОРЕННЯ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Збільшення лімфатичних вузлів або пухлинне новоутворення без ознак інфекційного процесу; • Пухлинне новоутворення на шкірі, не пов'язане з дерматологічним захворюванням; Збільшення селезінки та печінки.
<p>СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нічне профузне спітніння; • Температура тіла вище 38⁰ С не менш 3-х днів без ознак запалення; • Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців.

IV.1.2. Прогностичні індекси

Міжнародний прогностичний індекс ІРІ для неходжкінських лімфом

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
-----------------	--------------------------	--------------------------

Вік	≤60 років	>60 років
ЛДГ	≤N	>N
Загальний стан за ECOG	0;1	2;3;4
Стадія за Ann-Arbor	I/II	III/IV
Екстранодальні вогнища	≤1	>1

Група ризику	Кількість балів
Низького	0;1
Низького проміжного	2
Високого проміжного	3
Високого	4;5

Міжнародний прогностичний індекс, модифікований для пацієнтів з неходжкінськими лімфомами молодше 60 років

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
ЛДГ	≤N	>N
Загальний стан за ECOG	0;1	2;3;4
Стадія за Ann-Arbor	I/II	III/IV

Група ризику	Кількість балів
Низького	0
Низького проміжного	1
Високого проміжного	2
Високого	3

Додаткові фактори ризику при НХЛ:

- підвищена концентрація β_2 мікроглобуліну;
- високий проліферативний індекс злоякісних клітин (наприклад, підвищена експресія ядерного антигену Ki-67);
- знижений рівень гемоглобіну крові;
- наявність несприятливих хромосомних аберацій, експресія генів медикаментозної резистентності (t(14;18); t(3;v); t(8;14)).

Міжнародний прогностичний індекс FLPI для фолікулярних лімфом

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
Вік	≤60 років	>60 років
ЛДГ	≤N	>N
Рівень гемоглобіну, г/л	≥120	<120
Стадія за Ann-Arbor	I/II	III/IV
Число нодальних зон ураження	≤4	>4

Група ризику	Кількість балів
Низького	0;1
Проміжного	2
Високого	3 та >3

Міжнародний прогностичний індекс MIPi для мантийноклітинної лімфоми

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1	Кількість балів 2	Кількість балів 3
Вік	≤50 років	50-59 років	60-69 років	≥ 70 років
Стан за ECOG	0-1	-	2-4	-
ЛДГ	<0,67	0,67<1,0	1,0<1,5	≥1,5
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	<6,7	6,7<10	10,0<15,0	≥15,0

Група ризику	Кількість балів
Низького	0-3
Проміжного	4-5
Високого	6-11

Міжнародний прогностичний індекс ТІРІ для периферичних Т-клітинних неходжкінських лімфом

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
Вік	≤60 років	>60 років
ЛДГ	≤N	>N
Загальний стан за ECOG	0; 1	2; 3; 4
Ураження кісткового мозку	відсутнє	наявне

Група ризику	Кількість балів
Низького	0
Низького проміжного	1
Високого проміжного	2
Високого	3; 4

Міжнародний прогностичний індекс для первинної лімфому ЦНС IELSG (крім ВІЛ-позитивних пацієнтів)

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
Вік	≤60 років	>60 років
ЛДГ	≤N	>N
Загальний стан за ECOG	0; 1	2; 3; 4
Рівень білка у спинно-мозковій рідині (СМР)	≤N	>N

Група ризику	Кількість балів
Низького	0; 1
Проміжного	2; 3
Високого	4

Міжнародний прогностичний індекс (IPS) при лімфомі Ходжкіна

Основні несприятливі прогностичні фактори (для I-II стадій)	Несприятливі прогностичні фактори за (для III-IV стадій)
<ul style="list-style-type: none"> велика пухлинна маса (розміри пухлини в середостінні більше 10 см, розміри лімфатичних вузлів більше 5 см) ("bulky disease"); наявність екстранодальних вогнищ ураження; ураження лімфатичних вузлів 3-х або більше зон; підвищення ШОЕ > 50 мм/год за відсутності симптомів інтоксикації, або >30 мм/год при наявності В-симптомів; наявність інтоксикаційних В-симптомів. 	<ul style="list-style-type: none"> вік старше 65 років; IV стадія захворювання; чоловіча стать; рівень гемоглобіну нижче 105 г/л; кількість лімфоцитів менше 8 % ; кількість лейкоцитів вища за 15×10^9/л; рівень альбуміну в сироватці крові нижче 40 г/л.

Прогноз	Стадія
Сприятливий прогноз	Стадії I/II без факторів ризику
Ранні стадії, проміжний прогноз	Стадії I-IIA з 1 та більше фактором ризику;

	ІІВ з 1 фактором ризику (тільки не фактор А/В)
Несприятливий прогноз	Стадії ІІВ з 1 та більше фактором ризику (А/В), стадії ІІІ-ІV

Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	–
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність з зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу	3
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Пацієнт помирає	0		

ІV.2. Лікування злоякісних лімфом та оцінка відповіді на лікування

Вибір лікування лімфоми визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта.

Перед призначенням лікування обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу і максимально точно визначення стадії захворювання, групи ризику. План лікування вперше виявленого пацієнта визначається під час комісійного огляду спеціалістів: онколога/ гематолога, хірурга-онколога, лікаря з променевої терапії.

В окремих випадках при відсутності морфологічної верифікації після триразової біопсії рішення стосовно спеціального лікування може бути обґрунтовано консиліумом у складі лікарської контрольної комісії відділення за участю онколога/гематолога, променевого терапевта, онколога-хірурга.

Спеціальне протипухлинне лікування залежно від стадії захворювання, наявності супутньої патології, віку і тяжкості стану пацієнта передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації.

Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування:

- Стан за шкалою ECOG 4 бали.
- Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи важкого ступеню.
- Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (ІІІ – ІV ступеню за СТСАЕ (додаток 6)) до усунення проявів токсичності.

Оцінка відповіді на терапію здійснюється за критеріями CHESON 1999, при доступності ПЕТ – CHESON 2007.

Критерії відповіді на лікування у пацієнтів із злоякісними лімфомами згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи за CHESON, 1999

Повна відповідь (ПВ) характеризується такими критеріями:

1. Повне зникнення усіх клінічних ознак захворювання, а також симптомів, пов'язаних із основним захворюванням; нормалізація біохімічних показників (ЛДГ). Нормалізація розмірів лімфовузлів та усіх лімфатичних органів.
2. Якщо розміри лімфовузлів до початку терапії склали більше ніж 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою є їх зменшення до 1,5 см. Якщо розміри уражених лімфовузлів склали від 1,1 до 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою є їх зменшення до менш ніж 1 см або зменшення розмірів лімфовузлів та лімфатичних органів в сумі більш ніж на 75 %.
3. Якщо на момент встановлення діагнозу було зареєстровано збільшення селезінки на основі даних КТ (УЗД), то при встановленні ПВ необхідно отримати дані про зменшення розмірів селезінки, а також відсутність даних про збільшення при пальпації. Повна нормалізація розмірів селезінки може не досягатися, оскільки спленомегалія може бути наслідком анатомічних особливостей пацієнта, використання гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (Г-КСФ) або мати інші причини. Відсутність нодального ураження селезінки. Зменшення в розмірах інших органів, які були збільшені при встановленні діагнозу лімфоми (наприклад, печінка, нирки).
4. Якщо на момент встановлення діагнозу зареєстровано ураження КМ, то при повторній оцінці необхідно отримати дані про відсутність ураження КМ шляхом дослідження аспірата та/або біопсії, виконаних в тих же місцях, що й при початковому дослідженні. Розмір біоптату, забраного голкою для біопсії кісткового мозку розміру 8G або 11G, повинен бути не менше 20 мм в найбільшому вимірі. Немає необхідності виконання ІФТ, молекулярних або цитогенетичних досліджень.

Повна відповідь не підтверджена (ПВн)

Визначення ПВн застосовується до пацієнтів, у яких виявлені критерії 1 та 3 з визначення ПВ, однак, виявляється одна з наступних особливостей:

1. Розмір резидуальних лімфовузлів більше, ніж 1,5 см по максимальному діаметру або зменшення більше, ніж на 75 %.
2. Сумнівні дані при дослідженні аспірату та/або біопсії КМ: підвищена кількість або скопичення лімфоцитів, однак, без ознак атипії.

Часткова відповідь (ЧВ)

Характеризується одним із перерахованих критеріїв:

1. ≥ 50 % зменшення в діаметрі 6-ти лімфовузлів найбільших розмірів або лімфоїдних зон. При цьому необхідною умовою є:
 - оцінка як мінімум в двох перпендикулярних розмірах;
 - по можливості вони повинні бути в різних зонах тіла пацієнта з включенням медіастинальної та ретроперитонеальної зони;
 - відсутність збільшення в розмірах інших лімфатичних лімфовузлів, печінки або селезінки.
2. Зменшення в розмірах вогнищ в селезінці або печінці, принаймні, на 50 %.
3. Стан КМ не має значення при оцінці ЧВ, оскільки цей показник відноситься до невимірювальних. Однак, якщо є ураження КМ, то необхідно вказати приналежність патологічних клітин (наприклад, малі лімфоцити з розщепленим ядром тощо).
4. Відсутність ураження нових ділянок.

Стабілізація захворювання (СЗ)

1. Не отримано повної або часткової відповіді.
2. Відсутні ознаки прогресування захворювання.

Прогресія захворювання

1. ≥ 50 % збільшення в діаметрі хоча б одного лімфатичного лімфовузла.
2. Поява нових вогнищ ураження під час терапії або після її закінчення.

Критерії відповіді на лікування у пацієнтів із злоякісними лімфомами, згідно з рекомендаціями Міжнародної групи по дослідженню лімфом за CHESON, 2007

Повна відповідь (ПВ)

Повне зникнення усіх визначених ознак захворювання, а також симптомів захворювання, якщо такі були перед початком лікування:

1. якщо не було перед початком лікування ПЕТ- або ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування резидуальна маса може бути будь-яких розмірів при ПЕТ-негативному дослідженні.
 2. якщо ПЕТ не проводилася або була негативна, ЛВ, які були більше 1,5 см, повинні зменшитися до 1,5 см в найбільшому діаметрі, а якщо від 1,1 та до 1,5 см в найбільшому діаметрі та більше 1,0 см в найкоротшому діаметрі – повинні зменшитися до 1,0 см в короткому діаметрі після лікування.
- Селезінка та/або печінка – якщо вони були збільшені перед лікуванням пальпаторно або по КТ, не повинні визначатися (такими ж методами), а ЛВ, пов'язані з лімфою, повинні зникнути. При цьому визначення ураження селезінки часто складне внаслідок того, що нормальна за розмірами селезінка може бути уражена лімфою, а збільшена селезінка може відображати особливості анатомії, ОЦК, використання Г-КСФ, а також за іншими причинами, не пов'язаними з лімфою.
 - Якщо КМ був уражений перед лікуванням – повторна біопсія КМ, розмір біоптату повинен бути більше 20 мм в найбільшому вимірі. При відсутності даних щодо ураження кісткового мозку при морфологічному дослідженні проводиться ПГХД. При негативних даних ПГХД рекомендується виконання проточної цитометрії. За наявності патологічного клону лімфоцитів відповідь не вважається повною.
 - Поняття ПВн відсутнє для пацієнтів, яким проводилося ПЕТ, окрім тих пацієнтів, у яких після терапії наявні вогнища невизначеного генезу в кістковому мозку.

Часткова відповідь (ЧВ)

- Зменшення суми діаметрів 6 найбільших доміантних вогнищ за 2-ма перпендикулярними діаметрами; по можливості вибирати вогнища з різних областей тіла та включати медіастинальні і ретроперитонеальні області.
- Відсутність збільшення розмірів інших вогнищ, печінки та селезінки.
- >50 % зменшення суми діаметрів (для одного ЛВ найбільшого поперечного діаметра); відсутність збільшення розмірів печінки або селезінки.
- КМ необхідно оцінювати, якщо він був уражений до лікування.
- Пацієнти, які досягли ПВ за вище перерахованими критеріями, але мають ураження КМ.
- Відсутність нових вогнищ захворювання:
 1. якщо не проводився перед лікуванням ПЕТ або не було ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування ПЕТ може бути позитивним мінімум в 1-му вогнищі ураження.
 2. якщо ПЕТ не проводилося перед початком лікування або лімфома була ПЕТ-негативна, для оцінки відповіді на лікування застосовуються КТ критерії відповіді на лікування Cheson 1999.

Стабілізація захворювання(СЗ)

- Не відповідає критеріям ПВ, ЧВ, але й не відповідає прогресії захворювання.
- Пацієнтам, яким ПЕТ на початку не проводилося, або лімфома була ПЕТ – негативна: оцінювати результати тільки за даними КТ (критерії відповіді на лікування Cheson 1999).
- ПЕТ позитивні вогнища співпадають з такими на момент встановлення діагнозу.

Рецидив захворювання (після ПВ)/Прогресія захворювання (після ЧВ, СЗ)

- Поява нових вогнищ більше 1.5 см в будь-якому діаметрі під час або після лікування, навіть якщо інші вогнища зменшуються в розмірах. Підвищене накопичення ФДГ в областях, які раніше не вважалися ураженими, прогресією або рецидивом тільки після підтвердження іншими методами (біопсія). У пацієнтів з лімфою без ураження легень, нові позитивні вогнища частіше всього доброякісні, тому терапевтичне лікування не повинно базуватися тільки на ПЕТ без ПГЗ.
- ≥ 50 % збільшення суми діаметрів більше, ніж одного ЛВ або ≥ 50 % збільшення максимального діаметра ЛВ, короткий діаметр якого був більше 1 см.
- ПЕТ-позитивні вогнища, які були позитивні перед лікуванням.

- Виявлення ПЕТ позитивних вогнищ, які на початку лікування були менше 1,5 см в найбільшому діаметрі, та були ПЕТ негативними.
- Вимірвальні екстранодальні вогнища повинні оцінюватися за аналогією з лімфатичними вузлами. Селезінка вважається лімфовузлом.
- Якщо захворювання можна оцінити тільки якісно, наприклад, плевральний ексудат або ураження КМ, фіксується тільки його наявність або відсутність.

IV.3. Схеми медикаментозного лікування окремих видів лімфом (додаток 5)

- 3.3.1. Лікування пацієнтів з екстранодальною мукозосоціюваною лімфомою (MALT);
- 3.3.2. Лікування пацієнтів з первинною лімфомою ЦНС;
- 3.3.3. Лікування пацієнтів з вперше виявленими агресивними неходжкінськими лімфомами;
- 3.3.4. Лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами високого ступеню злоякісності (високоагресивними);
- 3.3.5. Лікування пацієнтів з вперше виявленими неходжкінськими лімфомами низького ступеню злоякісності (індолентними);
- 3.3.6. Лікування пацієнтів з макроглобулінемією Вальденстрема;
- 3.3.7. Лікування пацієнтів з вперше виявленими Т-клітинними лімфомами;
- 3.3.8. Лікування пацієнтів з вперше виявленою мантийноклітинною неходжкінською лімфомою;
- 3.3.9. Лікування пацієнтів з резистентними та рецидивними формами неходжкінських лімфом;
- 3.3.10. Лікування пацієнтів з вперше виявленою лімфомою Ходжкіна;
- 3.3.11. Лікування пацієнтів з первинно-рефрактерними формами лімфоми Ходжкіна;
- 3.3.12. Лікування пацієнтів з рецидивною формою лімфоми Ходжкіна;
- 3.3.13. Терапія супроводу (додаток 7).

IV.4. Реабілітація

Реабілітація пацієнтів, які перенесли лікування з приводу лімфоми, направлена на позбавлення медичних, соціальних, трудових проблем. Важливою є психосоціальна та трудова реабілітація, яка може бути реалізована як індивідуальна робота з психологом, так і шляхом участі пацієнтів у діяльності волонтерських організацій.

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛКПМД (КМП)) перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛКПМД (КМП).

5.1. Вимоги до установ, які надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, які повинні періодично підвищувати кваліфікацію з питань діагностики та паліативної допомоги при злоякісних новоутворюваннях на короткотермінових курсах в регіональному онкологічному закладі. В сільській місцевості допомога може надаватись фельдшерами (медичними сестрами загальної практики), які мають відповідну підготовку за фахом «Медсестринство в онкології».

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вимоги до установ, які надають вторинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікар-онколог, лікар-гематолог. Медичні сестри (фельдшери), які допускаються до догляду за пацієнтами, повинні пройти спеціальну підготовку за фахом «Медсестринство в онкології». Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, рентгенолога, лікаря-лаборанта.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Рентгенодіагностичне обладнання, ультразвуковий діагностичний апарат, електрокардіограф, лабораторне обладнання, загальноклінічне обладнання та інше відповідно до табеля оснащення.

5.3. Вимоги до установ, які надають третинну медичну допомогу

5.3.1. Кадрові ресурси

Лікарі: онколог/гематолог, хірург-онколог, лікар з променевої терапії. Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, анестезіолог, лікар-лаборант, патологоанатом.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення закладів охорони здоров'я, які надають медичну допомогу онкологічним хворим.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення)

1. Антинеопластичні засоби:

Бендамустин, Блеоміцин, Вінбластин, Вінкрестин, Дакарбазин, Доксорубіцин, Епірубіцин, Етопозид, Іфосфамід, Ломустин, Метотрексат, Мітоксантрон, Прокарбазин, Ритуксимаб, Флударабін, Хлорамбуцил, Циклофосфамід, Цитарабін.

2. Глюкокортикоїди: Дексаметазон, Метилпреднізолон, Преднізолон.

3. Антианемічні засоби: Дарбепоетин альфа, Еритропоетин.

4. Продукти донорської крові (які можуть виготовлятися в закладах служби крові): Еритроцити, Тромбоцити, Компоненти крові вірусінактивовані, Плазма свіжозаморожена.

5. Інтерферони: Інтерферон альфа-2b.

6. Колоніестимулюючі фактори: Ленограстим, Філграстим.

7. Кровозамінники та перфузійні розчини: Глюкоза, Кальцію глюконат, Магнію сульфат, Манітол, Натрію гідрокарбонат, Натрію тіосульфат, Натрію хлорид, Розчин альбуміну людини.

8. Ретиноїди: Третиноїн.

9. Засоби для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії: Кальцію фолінат, Месна.

10. Протиблювотні засоби та засоби, що усувають нудоту: Апрепітант, Ондансетрон, Тропісетрон.

11. Анальгетичні засоби – опіоїди: Морфін, Кодеїн, Морфін + наркотин + папаверин + кодеїн + тебаїн, Тримеперидин, Фентаніл, Парацетамол + дицикловерин + декстропропаксифен, Бупренорфін, Буторфанол, Налбуфін, Трамадол, Трамадол + Парацетамол.

12. Неопіоїдні анальгетики (інші анальгетики та антипіретики): Кислота ацетилсаліцилова, Ацетилсаліцилат лізину, Кислота ацетилсаліцилова + парацетамол + кофеїн, Кислота ацетилсаліцилова + кислота аскорбінова, Метамізол натрію, Метамізол натрію + дифенгідрамін, Метамізол натрію + кофеїн-бензоат натрію, Метамізол натрію + парацетамол + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн, Парацетамол, Парацетамол + ібупрофен, Парацетамол + кислота аскорбінова, Парацетамол + дицикловерин, Парацетамол + диклофенак, Парацетамол + декстрометорфан, Парацетамол + фенілефрин, Нефопам.

13. Протимікробні засоби: Амікацин, Амоксицилін + Клавуланова кислота, Амфотерицин В, Ацикловір, Ванкоміцин, Валцикловір, Вориконазол, Ганцикловір, Іміпенем + Циластатин, Ітраконазол, Каспофунгін, Лінезолід, Меропенем, Метронідазол, Позаконазол, Сульфаметоксазол + Триметопрім, Флуконазол, Цефепім, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин.

14. Антитромботичні засоби: Гепарин, Далтепарин, Еноксапарин, Надропарин.

15. Бісфосфонати: Кислота золедронова, Кислота ібандронова, Кислота клодронова, Кислота памідронова.

16. Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп в терапії супроводу: Алопуринол, Бензидамін, Гіалуронідаза, Диметилсульфоксид, Дифенгідрамін, Допамін, Дротаверин, Клемастин, Лактулоза, Лоперамід, Макрогол, Метоклопрамід, Натрію пікосульфат, Октреотид, Піридоксин, Платифілін, Повідон-йод, Фуросемід, Хлоропірамін.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів

6.18. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/терапевта дільничного локального протоколу ведення пацієнта зі злякисними новоутвореннями лимфоїдної, кроветворної та споріднених їм тканин;

6.19. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з лімфомами;

- 6.20. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
- 6.21. Відсоток випадків лімфоми, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
- 6.22. Вживаність пацієнтів з лімфомами.

Обчислення індикаторів

6.1.1. Назва індикатора.

Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лимфоїдної, кроветворної та споріднених їм тканин.

6.1.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінської лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.1.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.1.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані. Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.1.5. Характеристики знаменника індикатора

6.1.5.1. Джерело (первинний документ). Звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування.

6.1.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування.

6.1.6. Характеристики чисельника індикатора

6.1.6.1. Джерело (первинний документ). ЛПМД, наданий лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

6.1.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями лимфоїдної, кроветворної та споріднених їм тканин (наданий екземпляр ЛПМД).

6.1.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.1.7.1. Тип підрахунку. Ручне обчислення.

6.1.7.2. Детальний опис алгоритму. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника на наводиться у відсотках.

6.1.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) на первинному рівні охорони здоров'я регіону. Якість медичної допомоги пацієнтам з лімфомами, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора :

2013 р. – 50 %

2014 р. – 90 %

2015 р. та подальший період – 100 %.

6.2.1. Назва індикатора.

Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнтів з лімфомами.

6.2.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.2.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.2.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані. Дані надаються закладами спеціалізованої допомоги, розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.2.5. Характеристики знаменника індикатора

6.2.5.1. Джерело (первинний документ). Звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

6.2.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

6.2.6. Характеристики чисельника індикатора

6.2.6.1. Джерело (первинний документ). ЛПМД, наданий закладом спеціалізованої допомоги.

6.2.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з лімфомами (наданий екземпляр ЛПМД).

6.2.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.2.7.1. Тип підрахунку. Ручне обчислення.

6.2.7.2. Детальний опис алгоритму. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника на наводиться у відсотках.

6.2.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам з лімфомами, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора :

2013 р. – 50 %

2014 р. – 90 %

2015 р. та подальший період – 100 %.

6.3.1. Назва індикатора.

Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

6.3.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.3.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Лікар загальної практики – сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.3.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані

Дані про кількість пацієнтів, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімей-

ної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.3.5. Характеристики знаменника індикатора

6.3.5.1. Джерело (первинний документ). Медична карта амбулаторного хворого (форма №025/о). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-б/о).

6.3.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом «Лімфома».

6.3.6. Характеристики чисельника індикатора

6.3.6.1. Джерело (первинний документ). Медична карта амбулаторного хворого (форма №025/о), вкладний листок № 2 "Щорічний епікриз на диспансерного хворого"). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-б/о).

6.3.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом «Лімфома», для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування.

6.3.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.3.7.1. Тип підрахунку. Ручне обчислення. При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма №025/о) або Реєстраційній карті хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-б/о) – автоматизована обробка.

6.3.7.2. Детальний опис алгоритму. Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма №025/о, форма №030-б/о), затверджені наказом МОЗ України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини), з діагнозом «Лімфома», а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

6.3.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) протягом звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, а також наявність або відсутність повторних проявів (рецидивів) захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар загальної практики – сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги) має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий та перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Суттєві відмінності між значеннями даного індикатора та відсотком хворих з датою останнього спостереження протягом відповідного звітного періоду, отриманою за даними Національного канцер-реєстру України, можуть свідчити про необхідність забезпечення належного взаємообміну

інформацією про стан пацієнтів між лікарями загальної практики – сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги) та районними онкологами.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

6.4.1. Назва індикатора.

Відсоток випадків лімфоми, виявлених протягом звітнього періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

6.4.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.4.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

6.4.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані. Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

6.4.5. Характеристики знаменника індикатора

6.4.5.1. Джерело (первинний документ). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.4.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків лімфоми, зареєстрованих протягом звітнього періоду на території обслуговування.

6.4.6. Характеристики чисельника індикатора

6.4.6.1. Джерело (первинний документ). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.4.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків лімфоми, зареєстрованих протягом звітнього періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

6.4.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.4.7.1. Тип підрахунку. Автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

6.4.7.2. Детальний опис алгоритму. Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

6.4.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

6.5.1. Назва індикатора.

Вживаність пацієнтів з лімфомами.

6.5.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.5.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Національний канцер-реєстр України.

6.5.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані. Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

6.5.5. Характеристики знаменника індикатора

6.5.5.1. Джерело (первинний документ). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.5.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість хворих на лімфоми, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

6.5.6. Характеристики чисельника індикатора

6.5.6.1. Джерело (первинний документ). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.5.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість хворих на лімфоми, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

6.5.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.5.7.1. Тип підрахунку. Автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

6.5.7.2. Детальний опис алгоритму. Показник відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан хворого менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуються.

Значення індикатора наводиться у відсотках, але не є прямим відношенням чисельника до знаменника.

6.5.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією хворих. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан хворих, що перебувають на онкологічному обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки, слід зважати на загалом недостатню кількість хворих для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності хворих на лімфоми, встановлені в 2000-2005 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 11 "Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби" (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_11/pdf/6_13_surv_tbl.pdf). Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України

Хобзей М.К.

Додаток 1

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна»

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ІЗ ЗЛОЯКІСНОЮ ЛІМФОМОЮ

Діагноз та варіант лімфоми встановлюється на підставі результатів дослідження біопсії лімфатичного вузла. За даними трепанобіопсії і цитогенетичних досліджень визначається прогноз захворювання. Тому ці обстеження необхідні для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

Мета лікування – отримання максимального ефекту від терапії при мінімумі побічних явищ та збереженні високої якості життя пацієнтів.

Необхідно пам'ятати, що план лікування визначає Ваш лікар з урахуванням групи ризику і загального стану!

Що повинен знати пацієнт, який отримує протипухлинну терапію

Що таке хіміотерапія?

Хіміотерапія – лікування лікарськими засобами, які мають протипухлинну дію, з метою знищення злоякісних пухлинних клітин в організмі. Хіміотерапевтичні препарати впливають на різні фази клітинного циклу, що призводить до загибелі клітини новоутворення. Але, одночасно токсична дія хіміопрепаратів негативно впливає і на здорові органи і тканини організму

Які ускладнення можуть виникнути під час проведення терапії?

Нудота і блювання – найбільш часті ускладнення, що обумовлені поєднанням дій пухлинної інтоксикації та хіміопрепарату на блювотний центр в головному мозку, а також безпосередньою дією на слизову оболонку шлунку. Ступінь прояву залежить від препарату, який застосовується, індивідуальної реакції пацієнта і коливається від незначної, тимчасової до постійної нудоти з частим блюванням.

Оскільки всі клітини організму, які швидко діляться, особливо клітини слизової оболонки ротової порожнини, уразливі до дії хіміопрепаратів, проведення хіміотерапії може призвести до розвитку локальної інфекції, утворення **ерозій і виразок** у ротовій порожнині.

В основі розвитку **кишкової дисфункції** лежить той же механізм ураження слизової оболонки. Клінічними ознаками кишкової дисфункції є біль в животі, який значно посилюється після прийому їжі, часті рідкі випорожнення з домішками слизу, у важких випадках – з кров'ю. Про появу всіх небажаних явищ необхідно повідомити Вашого лікуючого лікаря, який призначить терапію з метою запобігання або значного зменшення побічної дії хіміотерапевтичних препаратів.

Особливості харчування під час проведення протипухлинного лікування:

1. Під час кожного прийому їжі намагайтеся їсти поволі, щоб не виникало відчуття переповнення шлунку, їжте помалу протягом всього дня.

2. Намагайтеся їсти тільки м'яку їжу, бажано кімнатної температури.

3. Уникайте солодкої, жирної, гострої або дуже солоної їжі.

4. Ретельно пережовуйте їжу для поліпшення травлення.

5. Випивайте не менше 2 літрів рідини на день (негазована вода, морси, узвари, компоти), рідину пийте невеликими ковтками.

6. Ретельно дотримуйтеся гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі)

7. Зубна щітка має бути м'якою, при тяжкому ураженні слизової оболонки рота використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.

8. Якщо вранці Вас турбує нудота, ще до того, як встати з ліжка, слід з'їсти трохи печива або шматочок хліба.

9. При сильній нудоті зробіть декілька глибоких вдихів, дихайте поволі, можна випити прохолодний освітлений несолодкий фруктовий сік або негазовану воду, в період найбільш сильної нудоти намагайтесь заснути

10. Після їжі не лягайте одразу в ліжку, а посидьте в кріслі не менше двох годин.

11. Намагайтесь відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтесь з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.

12. Протягом 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте прийому їжі та рідини.

13. При виникненні нудоти або блювання, особливо протягом 24–48 годин після чергового введення протипухлинних препаратів, повідомляйте про це лікуючого лікаря і виконуйте дані ним рекомендації.

Алопеція (облисіння) – часта побічна дія протипухлинної терапії. В деяких випадках може зменшитися тільки щільність волосяного покриву, в інших відбувається повна втрата волосся. Проте, після закінчення хіміотерапії через деякий час волосся повністю відновлюється. Під час проведення протипухлинного лікування рекомендується:

1. Користуватися шампунями для сухого і пошкодженого волосся.
2. Розчісуватись м'якою щіткою.
3. Коротко стригтись.
4. Носити головні убори.

Слабкість і анемія. Зменшення кількості еритроцитів в крові під час лікування обумовлене ураженням кісткового мозку патологічними клітинами та токсичною дією хіміопрепаратів. Це призводить до зниження рівня гемоглобіну в крові, розвивається анемія. Вона супроводжується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, запамороченням, частим серцебиттям і диханням. Крім того, причиною слабкості може бути масивний розпад пухлинних клітин на фоні хіміотерапії. Обов'язково повідомляйте лікуючого лікаря про розвиток зазначених явищ.

Інфекції. В результаті побічної дії хіміопрепаратів підвищується сприйнятливність організму до інфекцій. Причиною більшості інфекційних ускладнень при хіміотерапії можуть стати бактерії, які знаходяться на шкірі, в ротовій порожнині, в шлунково-кишковому тракті, в області статевих органів та, зазвичай, нешкідливі для організму. Іноді інфекційні ускладнення можуть розвинути навіть при ретельному дотриманні особистої гігієни. Про всі випадки підвищення температури, навіть незначного, необхідно повідомляти Вашого лікаря, оскільки може виникнути необхідність призначення антибактеріальної терапії.

Геморагічні ускладнення і кровоточивість. Зниження кількості тромбоцитів підвищує ризик кровоточивості, навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова або ясна кровотеча. При появі кровохаркання, блювоти «кавовою гущею» і випорожнень чорного кольору необхідно терміново повідомити Вашого лікаря.

Пригнічення кровотворення. Найчастіше пригнічення кровотворення спостерігається через 7–14 днів після закінчення курсу хіміотерапії. В цей час необхідно дотримуватись ізольованого режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватись тільки термічно обробленою їжею.

Вплив на статеву систему. Хіміотерапія може мати негативний вплив на статеві органи і їх функцію як у чоловіків, так і у жінок.. Вірогідність безпліддя слід обговорити з лікуючим лікарем ще до початку лікування. Термін відновлення репродуктивної функції залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, кількості курсів хіміотерапії, а також віку пацієнта та його загального стану.

У чоловіків в результаті хіміотерапії може зменшитися кількість статевих клітин (сперматозоїдів), знизитися їх рухливість, що може стати причиною тимчасового або тривалого безпліддя.. Чоловіки, яким проводиться хіміотерапія, повинні користуватись ефективними контрацептивними засобами, оскільки деякі протипухлинні препарати викликають генетичні порушення в зародкових клітинах. Обговоріть з лікарем, коли після завершення лікування можна припинити застосовувати контрацептиви.

У жінок протипухлинні лікарські препарати можуть викликати порушення функції яєчників і призвести до гормональної перебудови організму. В результаті у багатьох жінок виникають по-

рушення менструального циклу, іноді менструації взагалі припиняються, можуть з'явитись симптоми, схожі на прояви клімаксу: «припливи», відчуття жару, свербіння і сухість в області статевих органів. Для запобігання таких ускладнень застосовують спеціальні лікарські засоби. Рекомендується носити тільки бавовняну білизну, яка не перешкоджає вільній циркуляції повітря, та не носити тісну білизну або брюки.. Порушення функції яєчників, викликане побічною дією хіміотерапії, може призвести до тимчасового безпліддя, тривалість якого залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, а також віку жінки. Оскільки хіміопрепарати можуть викликати розвиток вроджених вад плоду, під час хіміотерапії небажане настання вагітності, жінкам дітородного віку необхідно застосовувати ефективні контрацептивні засоби. Якщо вагітність настала ще до встановлення діагнозу, в деяких випадках початок лікування відкладають до пологів. При необхідності проведення хіміотерапії в період вагітності, лікування починають, як правило, після 12-го тижня вагітності, коли ризик розвитку вроджених вад у плода знижується. Іноді необхідне штучне переривання вагітності.

Вплив на статеве життя. У багатьох пацієнтів зміни в цій сфері незначні або відсутні. Деякі пацієнти відзначають зниження статевого потягу внаслідок ряду психологічних, емоційних і фізичних чинників, які супроводжують хіміотерапію. Тому дуже важливо зберегти взаєморозуміння між подружжям (статевими партнерами) з цього делікатного питання. Хіміотерапія лише тимчасово впливає на статевий потяг і звичний характер статевого життя.

Грипоподібний синдром характерний при застосуванні моноклональних антитіл. Проявляється підвищенням температури, ознобом, головним болем, ломотою у всьому тілі. При появі будь-яких з вищевказаних симптомів під час проведення лікування повідомляйте про це Вашого лікаря. Пам'ятайте: грипоподібний синдром зустрічається, як правило, тільки при перших введеннях хіміопрепарату, при наступних введеннях більшість пацієнтів переносять лікування добре.

Пам'ятайте, що Ви отримуєте ефективне лікування, здатне повністю знищити пухлинні клітини, а ускладнення, пов'язані з лікуванням, тимчасові. Сучасна медицина досягла значних успіхів в профілактиці і лікуванні більшості важких ускладнень, пов'язаних з небажаною побічною дією протипухлинних лікарських препаратів.

Про всі небажані прояви обов'язково повідомляйте Вашого лікаря!

Додаток 2

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна»

КЛАСИФІКАЦІЯ ТА СТАДІЮВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ЛІМФОМ

1. Класифікація новоутворень із зрілих В-клітин, Т-клітин, НК-клітин ВООЗ (2008).

Пухлини із зрілих (периферичних) В-клітин:

- Хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів;
- В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
- В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки;
- Волосатоклітинний лейкоз;
- Лімфома із ураженням селезінки, некласифікована;
 - Дифузна дрібноклітинна В-клітинна лімфома червоної пульпи селезінки
 - Варіант волосатоклітинного лейкозу
- Лімфоплазмоцитарна лімфома;
- Макроглобулінемія Вальденстрема
- Хвороби важких ланцюгів
 - Хвороба α -важких ланцюгів
 - Хвороба γ -важких ланцюгів
 - Хвороба μ -важких ланцюгів
- Плазмоклітинна міелома
- Солітарна кісткова плазмоцитома
- Позакісткова плазмоцитома
- Екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони MALT-типу;
- Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони
- Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони дитячого віку
- Фолікулярна лімфома
- Фолікулярна лімфома дитячого віку
- Первинна лімфома із ураженням фолікулярних центрів шкіри,
- Мантійноклітинна лімфома;
- Дифузна В-великоклітинна лімфома
 - В-великоклітинна лімфома багата Т-клітинами/гістіоцитами
 - Первинна В-великоклітинна лімфома ЦНС
 - Первинна шкірна В-великоклітинна лімфома з локалізацією на нижніх кінцівках
 - ЕБВ+дифузна В-великоклітинна лімфома людей похилого віку
- Дифузна В-великоклітинна лімфома асоційована з хронічним запаленням
- Лімфоїдний гранулематоз
- В-великоклітинна лімфома середостіння
- Інтраваскулярна В-великоклітинна лімфома
- ALK+ В-великоклітинна лімфома
- Плазмобластна лімфома
- В-великоклітинна лімфома, що виникає при HHV8-асоційованій мультицентричній хворобі Кастлмана
- Первинна лімфома плевральних порожнин;
- Лімфома Беркіта

- Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфоною та лімфоною Беркіта
- Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфоною та класичною лімфоною Ходжкіна

Пухлини з Т-клітин та НК-клітин

- Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
- Т-великоклітинний лімфолейкоз із грануловмістких клітин;
- Агресивний НК-лейкоз;
- Системне EBV+Т лімфопрولیферативне захворювання дитячого віку
- Фотодерматоз вакцинiformно-подібна лімфома
- Т-клітинна лімфома/лейкоз дорослих (HTLV1⁺);
- Екстранодальна НК-/Т-клітинна лімфома, назальний тип
- Т-клітинна лімфома асоційована з ентеропатією;
- Гепатоспленічна Т-клітинна лімфома
- Підшкірна панікулоподібна Т-клітинна лімфома
- Грибовидний мікоз
- Синдром Сезарі
- Первинне шкірне CD30+ Т-клітинне лімфопрولیферативне захворювання
 - Лімфоматоїдний папулоз
 - Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома
- Первинна шкірна γ - δ Т-клітинна лімфома
- Первинна шкірна CD8+ агресивна епідермотропна цитотоксична Т-клітинна лімфома
- Первинна шкірна CD4+ дрібноклітинна/середньоклітинна Т-клітинна лімфома
- Периферична Т-клітинна лімфома, некласифікована
- Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома;
- Анапластична ALK+ великоклітинна лімфома
- Анапластична ALK- великоклітинна лімфома

Лімфома Ходжкіна

- Лімфома Ходжкіна, лімфоїдне переважання, нодулярний варіант
- Класична лімфома Ходжкіна
 - Нодулярний склероз
 - Багата лімфоцитами
 - Змішано-клітинний тип
 - Лімфоїдного виснаження

Лімфопрولیферативні захворювання, що пов'язані з імунодефіцитом

- Лімфопрولیферативні захворювання, асоційовані з первинними порушеннями
- Лімфони асоційовані з ВІЛ-інфекцією
- Пострансплантаційні лімфопрولیферативні захворювання (ПТЛЗ)
 - Плазматична гіперплазія
 - ПТЛЗ подібні до інфекційного мононуклеозу
 - Поліморфічні ПТЛЗ
 - Мономорфічні ПТЛЗ (В та Т/НК-клітинні типи)
 - ПТЛЗ типу класичної лімфони Ходжкіна.

2. Імунофенотипи окремих видів лімфом

2.1. Лімфома Ходжкіна:

Імунофенотип: класична: CD30+, CD15+ (majority); CD3-, CD45-; CD20+ (<40%)
лімфоцитарна: CD20+, CD45+; CD3-, CD15-, CD30-.

2.2. Фолікулярна лімфома:

Імунофенотип: CD10+, bcl-2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CD20+, cyclin D1-.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, bcl-2, bcl-6, Ki-67, cyclin D1;

та/або

для цитофлуорометричного аналізу: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується додатково для виявлення транслокацій t(14;18) та t(8;14); молекулярно-генетичний аналіз - для реаранжування генів антигенного рецептора та bcl-2.

2.3. НХЛ маргінальної зони:

Імунофенотип: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/+ , CD43-/+ , cyclin D1-, bcl-2 фолікулів.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20, CD3, CD5, CD10, bcl-2, kappa/lambda, CD21 чи CD23, cyclin D1; та/або для цитофлуорометричного аналізу - kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

При НХЛ маргінальної зони селезінки для імуногістохімічного аналізу додатково використовуються маркери CD43 і annexin-1, а для цитофлуорометричного – CD43 і CD103 (з метою диференціації з волосатоклітинною лейкемією).

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується для виявлення транслокацій t(11;18); t(11;14); t(3;14); t(14;18); t(1;14); del(7q); del(13q); молекулярно-генетичний аналіз - перебудови генів антигенного рецептора та t(11;18).

2.4. Мантійноклітинна лімфома:

Імунофенотип: CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/+ , cyclin D1+, CD10-/+.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, cyclin D1, CD10, CD21, CD23, bcl-2, bcl-6, Ki-67;

та/або

для цитофлуорометричного аналізу: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10. Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується додатково для виявлення транслокацій t(11;14) та t(14;18); молекулярно-генетичний аналіз - для реаранжування генів антигенного рецептора та bcl-1.

*для остаточної верифікації мантійноклітинної лімфоми необхідний позитивний результат дослідження на присутність в клітинах cyclin D1 та/або хромосомної транслокації t(11;14), насамперед, в рамках диференціальної діагностики з НГЛ з малих лімфоцитів/хронічною лімфолейкемією.

2.5. Дифузна В-великоклітинна лімфома:

Імунофенотип: CD20+, CD45+, CD3-.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, CD10, bcl-2, bcl-6, MIB1 (Ki-67), MUM1*; та/або для цитофлуорометричного аналізу -kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20.

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується для виявлення транслокацій t(14;18), t(3;v), t(8;14); молекулярно-генетичний аналіз - для реаранжування генів антигенного рецептора, bcl-1, bcl-2, c-myc.

*CD10, bcl-6, MUM1 використовуються для диференціації прогностично різних НГЛ гермінального (CD10+, bcl-6+, MUM1-) та негермінального походження (CD10-, MUM1+ чи bcl-6-, MUM1-).

2.6. Лімфома Беркіта:

Імунофенотип: sIg+, CD10+, CD20+, TdT-, Ki67+ (100%), bcl-2-, bcl-6+.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD45 (LCA), CD20 (L26/Pan B), CD3, CD10, MIB1(Ki-67), bcl-2, bcl-6, TdT;

та/або

для цитофлуорометричного аналізу: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD20.

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується додатково для виявлення транслокації t(8;14) та реаранжування c-myc, IgH, bcl-2, bcl-6.

2.7. Периферичні Т-клітинні НХЛ:

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20, CD3, CD10, bcl-6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4; CD8, CD7, CD56; CD21, CD23, EBER, ALK;

та/або

для цитофлуорометричного аналізу: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2.

Додатково: молекулярно-генетичний аналіз - для виявлення перебудови генів антигенного рецептора, транслокації t(2;5).

2.8. Грибовидний мікоз:

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD26, CD56.

Виділення синдрому Сезарі вимагає наявності $\geq 1,0 \times 10^9$ /л атипичних клітин Сезарі в периферичній крові або значного переважання CD4+ лімфоцитів: CD4+/CD8+ ≥ 10 , CD4+/CD7- $\geq 40\%$, CD4+/CD26- $\geq 30\%$.

3. Стадіювання злоякісних лімфом

Стадіювання лімфом здійснюється за системою Ann Arbor в Модифікації Costwold:

Стадія I – ураження однієї лімфатичної зони або структури (IE) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини в межах одного сегменту.

Стадія II – ураження двох або більше лімфатичних зон по одну сторону діафрагми (наприклад, середостіння – одна зона, корень легені окремо від середостіння – самостійна зона) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини та їх регіонарних лімфатичних вузлів з ураженням інших лімфатичних зон по ту ж сторону діафрагми або без нього. Для 2-ї стадії варто вказати число уражених лімфатичних зон, наприклад II(4).

Стадія III – ураження лімфатичних вузлів або структур з обох боків діафрагми, що може поєднуватись з локалізованим ураженням одного екстралімфатичного органу або тканини (ШЕ) або з ураженням селезінки, або з ураженням й того, й іншого (ШЕ,S). Ураження верхніх абдомінальних лімфатичних вузлів (ворота печінки, селезінка) – стадія III.1 і нижніх абдомінальних (парааортальних, мезентеріальних) – стадія III.2.

Стадія IV – дисеміноване ураження одного або декількох екстралімфатичних органів, з ураженням лімфатичних вузлів або без нього, чи ізольоване ураження екстралімфатичного органу з ураженням окремих лімфатичних вузлів. Наявність метастазів в печінку або кістковий мозок – завжди IV стадія.

«S» позначають ураження селезінки;

«E» позначають екстранодальне ураження в межах одного сегменту;

«X» позначають масивне ураження лімфатичних вузлів та/або будь-які пухлинні маси діаметром більше 10 см.

Окремо виділяють симптоми інтоксикації:

«B» – наявність одного й більше з таких клінічних симптомів, як нічний профузний піт, температура тіла 38°C не менш 3 днів підряд без ознак запального процесу, зниження маси тіла на 10 % за останні 6 місяців хвороби;

«A» – відсутність зазначених вище симптомів. Шкірна сверблячка виключена із симптомів інтоксикації.

Стадіювання MALT-лімфом шлунково-кишкового тракту

Стадія	Ураження	TNM	Класифікація Ann Arbor	Глибина поширення пухлини
Стадіювання MALT-лімфоми шлунку				
I	Межі ШКТ (одиничне або множинне, не сполучене)	T ₁ N ₀ M ₀	Ie	Слизова, підслизова оболонки
		T ₂ N ₀ M ₀	Ie	Мязова оболонка
		T ₃ N ₀ M ₀	Ie	Серозна оболонка

Стадія	Ураження	TNM	Класифікація Ann Arbor	Глибина поширення пухлини
II	Поширення у черевну порожнину			
	II ₁ =ураження регіонарних лімфовузлів	T ₁₋₃ N ₁ M ₀	IIe	Перигастральні лімфовузли
	II ₂ =ураження віддалених л/в	T ₁₋₃ N ₂ M ₀	IIe	Більш віддалені лімфовузли
IIe	Пенетрація серози з ураженням оточуючих органів або тканин	T ₂ N ₀ M ₀	Ie	Інвазія у оточуючі структури
III-IV	Множинні екстранодальні вогнища або	T ₁₋₄ N ₀ M ₀	IIIe	Ураження лімфовузлів по обидва боки діафрагми або віддалені метастази (кістковий мозок або інші екстранодальні вогнища)
	ураження наддіафрагмальних лімфовузлів	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁	IVe	

Стадіювання T-клітинних лімфом шкіри (грибоподібний мікоз)

Ураження шкіри	Ураження лімфатичних вузлів	Вісцеральне ураження
T ₁ – наявність обмежених бляшок (< 10 %)	N ₀ – лімфаденопатія (-), гістологія (-)	M ₀ - відсутні
T ₂ – наявність генералізованих бляшок	N ₁ - лімфаденопатія (+), гістологія (-)	M ₁ - наявні
T ₃ – пухлинне ураження шкіри	N ₂ - лімфаденопатія (-), гістологія (+)	
T ₄ – генералізована еритродермія	N ₃ - лімфаденопатія (+), гістологія (+)	
Стадія IA – T ₁ N ₀ M ₀		Стадія IB – T ₂ N ₀ M ₀
Стадія IIA – T ₁₋₂ N ₁ M ₀		Стадія IIB – T ₃ N ₀₋₁ M ₀
Стадія III – T ₄ N ₀₋₁ M ₀		
Стадія IVA – T ₁₋₄ N ₂₋₃ M ₀		Стадія IVB – T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁

Додаток 3
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

Верифікація діагнозів «неходжкінська лімфома» та «лімфома Ходжкіна»

1. Верифікація лімфом проводиться перед початком спеціального лікування за матеріалом ексцизійної біопсії або у разі екстранодального варіанту лімфоми за матеріалом пухлинного вузла після оперативного висічення враженого органу. Інцизійну біопсію і трепан-біопсію лімфатичного вузла застосовують у випадках розташування пухлини в середостінні або в заочеревинному просторі, при неможливості виконати операційне втручання в зв'язку з тяжким станом пацієнта.
2. В операційній одразу після висічення матеріал фіксується в 10 % забуференому розчині формаліну нейтральної рН. Доставка матеріалу в патологоанатомічне відділення проводиться протягом 24 годин.
3. Висічений матеріал скеровується в патологоанатомічне відділення, яке має обладнання для виготовлення парафінових блоків за стандартною технологією.
4. Матеріал біопсії супроводжується направленням, яке містить інформацію:
 - про локалізацію, розмір, поширення пухлинних вузлів;
 - скарги, наявність В-симптомів, болів, анамнестичні дані про початок захворювання, про перебіг хвороби, попереднє лікування;
 - можливі причини появи збільшених вузлів (перенесені інфекційні захворювання, укуси, травми тощо, перебування в контакті з інфекційними хворими);
 - дані додаткових обстежень (УЗД, КТ або МРТ, результат аналізу крові, аналізу кісткового мозку, у випадках лімфоми шлунку або кишки – опис слизової оболонки за матеріалом gastroскопії або колоноскопії);
 - у випадках операційного втручання: опис патологічного процесу і його розповсюдження, опис з якого місця взята біопсія; у випадках ураження шкіри: опис патологічного процесу, динаміка розвитку процесу і можливий регрес вузлів на шкірі, свербіння, лущення, виразки.
5. Верифікація лімфом проводиться за допомогою гістологічного методу вивчення структури пухлини, за результатами якого визначається алгоритм імуногістохімічного дослідження. Верифікація лімфом проводиться в патологоанатомічних відділеннях, які здійснюють імуногістохімічні дослідження.
6. В патологоанатомічному діагнозі повинні бути наступні розділи: мікроскопічний опис пухлини, результати імуногістохімічного дослідження із зазначенням клону антитіл, нодального ураження вузла, а також ступеня диференціації.
7. Строк надання патологоанатомічного діагнозу – до 6 днів (від дня отримання патологоанатомічним відділенням біопсії), в складних випадках до 10 днів.

Додаток 4
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

Схеми поліхіміотерапії

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
ABVD	Доксорубіцин 25 мг/м ² в/венно 1,15 дні Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 1,15 дні Вінбластин 6 мг/м ² в/венно 1,15 дні Дакарбазин 375 мг/м ² в/венно 1,15 дні
BEACOPP	Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 1 день Етопозид 100 мг/м ² в/венно 1-3 дні Доксорубіцин 25 мг/м ² в/венно 1 день Циклофосфамід 650 мг/м ² в/венно 1 день Вінкрисдин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Прокарбазин 100 мг/м ² перорально 1-7 дні Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-14 дні
BEACOPP-14	Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 8 день Етопозид 100 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Доксорубіцин 25 мг/ м ² в/венно 1 день Циклофосфамід 650 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрисдин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 8 день Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально 1-7 дні Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-8 дні Г-КСФ 5 мкг/кг підшкірно 9-11 дні
BEACOPP-інтенсифікована (з ескалацією доз)	Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 8 день Етопозид 200 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Доксорубіцин 35 мг/ м ² в/венно 1 день Циклофосфамід 1250 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрисдин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно день Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально 1-7 дні Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-14 дні Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно 9-11 дні
BOP	Бендамустин 60 мг/м ² в/в 30-хв. інфузія з 1-го по 5-й день Вінкрисдин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно в 1-й день Преднізолон 100 мг/м ² в/в з 1-го по 5-й день
BR	Бендамустин 90мг/ м ² в/венно 4,5 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² 1 цикл, потім з 2 циклу 500 мг/ м ² в/венно 1 день
CEPP	Циклофосфамід 600 мг/ м ² в/венно – день 1 та 8 Етопозид 70 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Прокарбазин 60 мг/ м ² перорально– день 1-10 Преднізолон 60 мг/ м ² перорально– день 1-10
ChIVPP	Вінбластин 6 мг/ м ² в/венно – день 1 та 8 Хлорамбуцил 6 мг/ м ² перорально– день 1-14 Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально – день 1-14 Преднізолон 40 мг/ м ² перорально– день 1-14
CHOP (-21)	Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1 день

Назва схеми поліхімії-отерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
	Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5 дні
СНОР-14	Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1-й день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1-й день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-й день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5-й дні повторювати 1 раз на 14 днів, початок наступного курсу на 15-й день
СНОЕР	Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1-й день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1-й день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-й день Етопозид 100 мг/ м ² в/венно 3-5-й дні Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5-й дні
CODOX-M/ IVAC	CODOX-M Циклофосфамід 800 мг/ м ² в/венно 1-ий день Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно 2-5 дні Вінкрисин 1,5 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1, 8 дні Доксорубіцин 40 мг/ м ² в/венно 1-ий день Цитарабін 70 мг інтратекально 1, 3 дні Метотрексат 1,2 г/ м ² в/венно впродовж 1-ої години, а потім 240 мг/ м ² щогодини протягом 23 годин в 10-й день Кальцію фолінат 192 мг/ м ² в/венно - через 36 год після початку метотрексату, а потім 12 мг/ м ² в/венно кожні 6 год до рівня метотрексату <5x10 ⁻⁸ M) Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно – з 13 дня до досягнення ANC >1x10 ⁹ /л Метотрексат 12 мг і/т 15-ий день (+ кальцію фолінат 12 мг перорально – через 24 год) IVAC Етопозид 60 мг/ м ² в/венно 1 год 1-5 дні Іфосфамід 1500 мг/ м ² в/венно 1 год 1-5 дні Месна 360 мг/ м ² в/венно 1 год (разом з іфосфамідом), пізніше 360 мг/ м ² кожні 3 год впродовж 24 год Цитарабін 2 г/ м ² в/венно 3 год кожні 12 год 1-2 дні Метотрексат 12 мг/ м ² і/т 6-ий день (+ кальцію фолінат 12 мг перорально – через 24 год) Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно – з 7 дня до досягнення ANC >1x10 ⁹ /л
CVP	Циклофосфамід 400 мг/ м ² в/венно 1-5 день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-5 дні
СОРР/ABVD	Циклофосфамід 650 мг/ м ² в/венно 1 та 8 дні Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 та 8 дні Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально 1-14 день Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-14 дні Доксорубіцин 35 мг/ м ² в/венно 28 та 42 дні Блеоміцин 10 мг/ м ² в/венно 28 та 42 дні Вінбластин 6 мг/ м ² в/венно 28 та 42 дні Дакарбазин 375 мг/ м ² в/венно 28 та 42 дні
СОРР/ABV	Циклофосфамід 500 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально 1-7 дні Доксорубіцин 35 мг/ м ² в/венно 8 день Блеоміцин 10 мг/ м ² в/венно 8 день

Назва схеми поліхіміо- отерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
	Вінбластин 6 мг/ м ² в/венно 8 день Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-14 дні
CP	Хлорамбуцил 15 мг/ м ² перорально 1-5 дні Преднізолон 100 мг перорально 1-5 дні
EPOSH	Етопозид 50 мг/ м ² на добу в/в інфузією 24 години – день 1-4 Вінкрисдин 0.4 мг/ м ² на добу в/в інфузією 24 години – день 1-4 Доксорубіцин 10 мг/ м ² на добу в/в інфузією 24 години – день 1-4 Циклофосфамід 750 мг/ м ² на добу в/венно – день 5 Преднізолон 60 мг/ м ² на добу перорально день 1-5
FC	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Циклофосфамід 300 мг/ м ² в/венно 1-3 дні
FCM	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Мітоксантрон 8 мг в/венно – день 1 Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно день 1-3
FM	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Мітоксантрон 10 мг/ м ² в/венно – день 1
FMD	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Мітоксантрон 12 мг/ м ² в/венно 1 день Дексаметазон 20мг/ м ² в/венно 1-3 дні
FR	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-5 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в 1-й день починаючи з 3-го циклу
HyperCVAD	Цикл А (1-й, 7-й, 13-й, 19-й тижні): Циклофосфамід по 300 мг/ м ² в/венно двічі/добу 1-3 дні (з месною) Вінкрисдин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/в 4-й, 11-й дні Доксорубіцин 25 мг/ м ² в/венно (24 год) 4-5 дні Дексаметазон 40 мг перорально 1-4, 11-14 дні Месна 600 мг/ м ² в/венно 1-3 дні (тривала інфузія) Цикл В (4-й, 10-й, 16-й, 22-й тижні): Метотрексат 1,0 г/ м ² в/в протягом 24 годин в 1-й день (з кальцію фолі- натом - через 12 год після метотрексату) Цитарабін 3,0 г/ м ² в/венно 2 год. двічі/добу 2-3 дні
IVE	Іфосфамід 3000 мг/м ² в/венно 1-3 день Месна 1,8 мг/ м ² в/венно 1-3 день Етопозид 200 мг/ м ² в/венно 1-3 день Епірубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1 день
MINE	Іфосфамід 1330 мг/ м ² в/венно інфузія - день 1-3 Мітоксантрон 8 мг/ м ² в/венно - день 1 Етопозид 65 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Месна 1330 мг/ м ² в/венно інфузія паралельно з Іфосфамідом, потім 500 мг/добу в/в, починаючи через 4 години після закінчення інфузії іфосфаміду, 1-3 день
MPV з цитарабіном	Метотрексат 3,5 г/ м ² в/венно 1-й день – 5 циклів Вінкрисдин 1,4 мг/ м ² (макс – 2,8 мг) в/венно 1-й день – 5 циклів Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально 1-7 дні 1, 3, 5 цикли Цитарабін 3 г/ м ² в/венно №2 через 21день після завершення основного циклу або променевої терапії– 2 цикли кожні 30 днів Метотрексат 12 мг ендоліумбально вводиться через 7 днів після систе- многo введєня метотрексату – 5 циклів
PERC	Преднізолон 20 мг/добу перорально Етопозид 50 мг/добу перорально Прокарбазин 50 мг/добу перорально

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
	Циклофосфамід 50 мг/добу перорально
R-CHOP-14	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1-й день Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1-й день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1-й день Вінкрестин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-й день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5-й дні
R-CHOP (-21)	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія 1день Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрестин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5 дні
R-CNOP	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1-й день Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1-й день Мітоксантрон 10 мг/ м ² в/венно 1-й день Вінкрестин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-й день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5-й дні
R-CODOX-M	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Циклофосфамід 800 мг/ м ² в/венно 1-ий день Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно 2-5 дні Вінкрестин 1,5 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1, 8 дні Доксорубіцин 40 мг/ м ² в/венно 1-ий день Цитарабін 70 мг інтратекально 1, 3 дні Метотрексат 1,2 г/ м ² в/венно впродовж 1-ої години, а потім 240 мг/м ² щогодини протягом 23 годин в 10-й день Кальцію фолінат 192 мг/ м ² в/венно - через 36 год після початку метотрексату, а потім 12 мг/ м ² в/в кожні 6 год до рівня метотрексату <5x10 ⁻⁸ M) Г-КСФ 5 мкг/кг підшкірно – з 13 дня до досягнення ANC >1x10 ⁹ /л Метотрексат 12 мг інтратекально 15-ий день (+ кальцію фолінат 12 мг перорально – через 24 год)
R-CVP	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія 1 день Циклофосфамід 750 мг/м ² в/венно 1-5 дні Вінкрестин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-5 дні
R-COP	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія 1день Циклофосфамід 400 мг/ м ² в/венно 1-5 дні Вінкрестин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5 дні
R-CEOP	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1-й день Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1-й день Епірубіцин 75 мг/ м ² в/венно 1-й день Вінкрестин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-й день Преднізолон 100 мг перорально 1-5-й дні
R-EPOCH	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Етопозид 50 мг/ м ² в/венно 1-4 дні, тривала інфузія Доксорубіцин 10 мг/ м ² в/венно 1-4 дні, тривала інфузія Вінкрестин 0,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-4 дні, тривала інфузія Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 5-й день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально -5 дні
R-FCM	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно – день 1-3

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
	Мітоксантрон 8 мг/ м ² в/венно – день 1 Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1
R-FMD	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Мітоксантрон 10 мг/ м ² в/венно 1 день Дексаметазон 20 мг/ м ² перорально 1-5 дні
R-HyperCVAD	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/в 1 день Цикл А (1-й, 7-й, 13-й, 19-й тижні): Циклофосфамід по 300 мг/ м ² в/в двічі/добу 1-3 дні (з месною) Вінкристин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 4-й, 11-й дні Доксорубіцин 25 мг/ м ² в/в (24 год) 4-5 дні Дексаметазон 40 мг 1-4, 11-14 дні Месна 600 мг/ м ² в/в 1-3 дні (тривала інфузія) Цикл В (4-й, 10-й, 16-й, 22-й тижні): Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/в 1 день Метотрексат 1,0 г/ м ² в/в протягом 24 годин в 1-й день (з кальцію фолінатом - через 12 год після метотрексату) Цитарабін 3,0 г/ м ² в/в 2 год. двічі/добу 2-3 дні
R-IVAC	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/в 1 день Етопозид 60 мг/ м ² в/в 1 год 1-5 дні Іфосфамід 1500 мг/ м ² в/в 1 год 1-5 дні Месна 360 мг/ м ² в/в 1 год (разом з іфосфамідом), пізніше 360 мг/ м ² кожні 3 год впродовж 24 год Цитарабін 2 г/ м ² в/в 3 год кожні 12 год 1-2 дні Метотрексат 12 мг/ м ² і/т 6-ий день (+ кальцію фолінат 12 мг перорально – через 24 год) Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно – з 7 дня до досягнення ANC >1x10 ⁹ /л
R-MPV з цитарабіном	Ритуксимаб 500 мг/ м ² в/венно в 1-й день Метотрексат 3,5 г/ м ² в/венно в 2-й день – 5 циклів Вінкристин 1,4 мг/ м ² (макс – 2,8 мг) в/венно в 2-й день – 5 циклів Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально в 1-7 дні – 1, 3, 5 цикли Цитарабін 3 г/ м ² в/венно №2 через 21 день після завершення основного циклу або променевої терапії– 2 цикли кожні 30 днів Метотрексат 12 мг ендоліумбально вводиться через 7 днів після системного введення метотрексату – 5 циклів

Додаток 5
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

ЛІКУВАННЯ ОКРЕМИХ ВИДІВ ЛІМФОМ

3.3.1. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЕКСТРАНОДАЛЬНОЮ МУКОЗАСОЦІЙОВАНОЮ (MALT) ЛІМФОМОЮ

Лікування пацієнтів з MALT-лімфоною шлунку у відповідності із системою стадіювання лімфом Ann-Arbor, модифікація Cotswolds:

Стадія захворювання		Обсяг лікування
Ie-Іе стадія, H.pylori +	Ерадикація H.pylori	Ерадикація H.pylori*, оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс., у разі невдачі – проведення ПХТ
Ie, II стадії H.pylori -		Променева терапія або монотерапія МКАТ (6 курсів), оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс.
III-IV стадії		Є показання до лікування - хіміотерапія (6-8 курсів) або променева терапія (в окремих випадках), оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс.
		Немає показань – спостереження, оцінка через кожні 3 міс.

* – проводиться згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Диспепсія»

Дані обстеження / Попередня терапія	Променева терапія	Ерадикація H. pylori
H. pylori- Лімфома-	Спостереження	
H. pylori- Лімфома+	Тактика ведення як при фолікулярній лімфомі	Спостереження або променева терапія
H. pylori+ Лімфома-	Ерадикація H. pylori	2-га лінія ерадикації H. pylori
H. pylori+ Лімфома+	Тактика ведення як при фолікулярній лімфомі	2-га лінія ерадикації H. Pylori або променева терапія

Лікування пацієнтів з MALT-лімфою іншої локалізації у відповідності із системою стадіювання лімфом Ann-Arbor, модифікація Cotswolds:

Стадія захворювання	Обсяг лікування	
Ie-II стадія	Виявлення інфекційного збудника, пов'язаного з розвитком лімфоми – проведення терапії, направленої на ерадикацію збудника	Променева терапія
III-IV стадії		Монохіміотерапія (6-8 курсів) або променева терапія уражених зон (в частині випадків, наприклад 2-стороннє ураження парних органів)
Будь-яка стадія при наявності елементів великоклітинної лімфоми	Лікування відповідно до медико-технологічних документів для агресивних неходжкінських лімфом	

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення
Самостійна променева терапія	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 30 Гр або з метою паліативного лікування (при загрозі компресії внутрішніх органів)
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 30 Гр

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми	Особливості застосування
СНОР	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
СVP	Проводиться кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта). Наступний курс починається на 22 або 29 день відповідно від першого дня попереднього курсу
Циклофосфамід 50 мг перорально щоденно	Застосовується протягом 6 місяців, оцінка стану пацієнта – кожні 3 місяці
СР	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Хлорамбуцил 6 мг/м ² перорально 1-14 дні	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу Терапія вибору у пацієнтів старше 60 років або з тяжкою супутньою патологією
Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 раз в 7 днів	Повторюється протягом 4 тижнів
R-СНОР	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-СVP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

Додактові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми	Особливості застосування
Флударабін 25 мг/м ² 1-5 дні в/венно	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FMD	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

3.3.2. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННОЮ ЛІМФОМОЮ ЦНС (ПЛЦНС)

Пацієнти з вперше виявленою ПЛЦНС

Дані обстеження	Обсяг лікування
Індекс Карновського >40 балів (ECOG 3 і менше балів), нормальний рівень кліренсу креатиніна	ХТ з використанням метотрексату у високих дозах ± ПТ, при ураженні спинномозкової рідини (СМР) – інтратекальне введення препаратів. При можливості уникати променевої терапії у осіб старше 60 років
Індекс Карновського <40 балів (ECOG 4), знижений рівень кліренсу креатиніну	Променева терапія на ділянку головного мозку і/або ока, при ураженні СМР – інтратекальне введення препаратів

Пацієнти з прогресією/рецидивом ПЛЦНС

Попереднє лікування	Обсяг подальшого лікування
Променева терапія	Повторна променева терапія, хіміотерапія, ВДХТ/АТСК
Високодозовий метотрексат без променевої терапії	При наявності відповіді на попереднє лікування – повторна хіміотерапія або ВДХТ/АТСК Не було відповіді на лікування - променева терапія ± хіміотерапія або ВДХТ/АТСК

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення
Самостійна променева терапія	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 30-40 Гр
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	При наявності повної відповіді на хіміотерапію – у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 30 Гр, в іншому випадку - до 40 Гр

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
Метотрексат 3,5– 8 г/м ²	Вводиться протягом 4 годин у 1 день курсу. Курси проводяться кожні 14 днів. Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу. Через 24 години після введення метотрексату кожні 6 годин 6 разів вводиться Кальцію фолінат 25 мг/м ² (проводиться вимірювання рівня метотрексату у сироватці крові, при перевищенні нормального рівня Кальцію фолінат вводиться у дозі 50 мг/м ²). Проводиться 4-8 курсів.

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
MPV з цитарабіном	Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу. Проводиться 5 курсів лікування.
Метотрексат 12,5 мг/м ² ендолюмбально в 1-й день циклу Дексаметазон 4 мг/м ² ендолюмбально в 1-й день циклу	До досягнення результату клітинності СМР <3 клітин/1 мл у трьох послідовних пункціях

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
R-MPV з цитарабіном	Проводиться кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу. Проводиться 5 курсів лікування.

3.3.3 ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМИ АГРЕСИВНИМИ НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ

До агресивних лімфом відносять дифузну В-великоклітинну неходжкінську лімфому, первинну медіастинальну В-великоклітинну лімфому, анапластичну лімфому.

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I, II стадія без негативних прогностичних факторів, пухлина менше 10 см	<ul style="list-style-type: none"> • 3 курси ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-36 Гр) або 4-8 курсів ПХТ. • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-36 Гр або ВДХТ+ТСК (при достатньому матеріальному забезпеченні). • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
I, II стадія з негативних прогностичними факторами (ЛДГ, стадія II, вік старше 60 років, статус ECOG більше 2), пухлина менше 10 см,	<ul style="list-style-type: none"> • 3-4 курси ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-36 Гр) або 4-8 курсів ПХТ. • обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-36 Гр або ВДХТ+ТСК (при достатньому матеріальному забезпеченні). • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
I, II стадія пухлина більше 10 см	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-40 Гр). • обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів ПХТ + променева терапія 40-45 Гр або ВДХТ+ТСК (при достатньому матеріальному забезпеченні). • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
III-IV стадії	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії • обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ.

	<ul style="list-style-type: none"> • При повній відповіді – завершення запланованого курсу до 6-8 курсів, повторна оцінка відповіді, при повній відповіді – спостереження. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів ПХТ + променева терапія 30-36 Гр (паліативний підхід) або ВДХТ+ТСК (при достатньому матеріальному забезпеченні). • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
--	--

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36 Гр, при I, II стадії bulky – при частковій відповіді до 40-45 Гр	Після завершення хіміотерапії
Самостійна променева терапія	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування до СВД 40 Гр, РВД = 2-2,5Гр	З метою паліативного лікування (при загрозі компресії внутрішніх органів)

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми	Особливості застосування
СНОР	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Терапія вибору для пацієнтів групи низького ризику з ранніми стадіями (I-II).
СНОР-14	Проводиться кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15-й день від першого дня попереднього курсу. Терапія вибору для молодих пацієнтів групи низького ризику з ранніми стадіями (I-II).
R-СНОР-21	Повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. «Золотий стандарт» терапії.
R-СНОР-14	Повторюється кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15-й день від першого дня попереднього курсу. Терапія вибору для пацієнтів молодого віку з факторами ризику
R-СНОР	Повторюється кожні 3 тижні. Початок наступного курсу на 22-й день
Метотрексат інтратекально 12 мг та/або цитарабін 40 мг – 4-8 доз, дексаметазон 4 мг або метотрексат 3,5 мг/ м ² в/в	Призначається для профілактики уражень ЦНС (при ураженні параназальних синусів, ячок, кісткового мозку, ВІЛ-асоційованій лімфомі, більше 2 екстранодальних вогнищ, підвищеним рівнем ЛДГ)

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми	Особливості застосування
СНОЕР	Повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Терапія вибору для молодих пацієнтів без факторів несприятливого прогнозу
R-EPOCH	Повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу
R-CEOP	Повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу

3.3.4. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ (ВИСОКОАГРЕСИВНИМИ)

До лімфом високого ступеня злоякісності (високо агресивних) відносяться лімфома Беркіта і лімфобластна лімфома.

Лікування лімфоми Беркіта обов'язково повинно включати застосування високих доз метотрексату, ендоліумбальну профілактику нейролейкемії та синдрому пухлинного лізису (див. додаток 7). Основною схемою лікування є: CODOX-M/IVAC ± R. Додатково – лікування за схемою Hyper-CVAD ± R, R-IVAC, а також EPOCH – для пацієнтів старше 60 років із супутньою патологією.

Оцінка відповіді на лікування проводиться після кожних двох курсів поліхіміотерапії. У разі відсутності досягнення, щонайменше, часткової відповіді після перших 2-х циклів або ж повної відповіді після 4-х циклів розглядається питання щодо проведення високодозової терапії з ауто-трансплантацією або переходу на паліативну терапію.

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	На головний мозок малими фракціями до СВД=24 Гр, РВД = 2-2,5Гр. За показаннями – променева терапія інших локалізацій ураження (паліативний підхід)	Після завершення хіміотерапевтичного лікування або паралельно.

Основні схеми медикаментозної терапії

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
CODOX-M/IVAC	Наступний блок ПХТ починається після відновлення ANC >1x10 ⁹ /л. Проводиться 8 блоків
R-CODOX-M/IVAC	Наступний блок ПХТ починається після відновлення ANC >1x10 ⁹ /л. Проводиться 8 блоків

Додаткові схеми медикаментозної терапії

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
EPOCH	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Всього 6-8 курсів.

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
	Терапія вибору для пацієнтів старше 60 років із супутньою патологією
R-EPOCH	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Всього 6-8 курсів. Терапія вибору для пацієнтів старше 60 років із супутньою патологією
R-IVAC	Призначається 6-8 курсів
HyperCVAD:	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Всього 8 курсів.
R-HyperCVAD	Проводиться кожні 3 тижні, Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Всього 8 курсів.

3.3.5. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМИ ЛІМФОМАМИ НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ (ІНДОЛЕНТНИМИ)

До лімфом низького ступеня злоякісності (індолентних) відносяться лімфома з малих лімфоцитів, фолікулярна лімфома, лімфома з клітин маргінальної зони (нодальна), лімфома маргінальної зони селезінки, екстранодальна лімфома маргінальної зони

Показання до початку терапії пацієнтів з лімфомою з малих лімфоцитів:

- Наявність симптомів, які пов'язані із захворюванням: втома, нічна пітливість, втрата ваги, гіпертермія, не пов'язана з інфекційним процесом;
- Порушення функції органів;
- Велика пухлинна маса (селезінка > 6 см нижче реберної дуги, лімфатичні вузли > 10 см);
- Прогресуюча анемія;
- Прогресуюча тромбоцитопенія.

Показання для початку терапії пацієнтів з фолікулярною лімфомою, лімфомою з клітин маргінальної зони (нодальна), лімфомою маргінальної зони селезінки (стадії IIx, III, IV):

- Наявність симптомів, які пов'язані із захворюванням: втома, нічна пітливість, втрата ваги, гіпертермія, не пов'язана з інфекційним процесом;
- Порушення функції органів;
- Велика пухлинна маса;
- Постійне прогресування хвороби.

Лімфома з малих лімфоцитів	<u>1. Пацієнти з супутніми захворюваннями</u> - Монохіміотерапія хлорамбуцил - Хлорамбуцил + ритуксимаб - BR - Циклофосфамід, преднізолон ± ритуксимаб - Ритуксимаб - F±R - Редукція дози за схемою FCR - Променева терапія <u>2. Пацієнти без серйозних супутніх захворювань:</u> - FC±R - F±R - BR
Фолікулярна лімфома, лімфома з клітин маргінальної зони (нодальна), лім-	- CHOP - CVP - FMD

фома маргінальної зони селезінки	<ul style="list-style-type: none"> - BR - R-CHOP - R-CVP - R-FMD - Променева терапія
---	---

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I, II стадія	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії ± променева терапія • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-36 Гр. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або призначаються редуковані схеми ПХТ.
III-IV стадії	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу до 6-8 курсів, повторна оцінка відповіді, при повній відповіді – спостереження. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів ПХТ + променева терапія. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або призначаються редуковані схеми ПХТ.

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Лімфома з малих лімфоцитів	Променева терапія застосовується з паліативною метою
Фолікулярна лімфома, лімфома з клітин маргінальної зони (нодальна), лімфома маргінальної зони селезінки, екстранодальна лімфома маргінальної зони селезінки I, II стадія	Самостійна променева терапія або в схемах хіміопроменевого лікування СОД 24-30 Гр (bulky 36 Гр)
Фолікулярна лімфома, лімфома з клітин маргінальної зони (нодальна), лімфома маргінальної зони селезінки екстранодальна лімфома маргінальної зони селезінки III-IV стадії	Променева терапія застосовується з паліативною метою

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
CVP	Проводиться кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта). Наступний курс починається на 22 або 29 день відповідно від першого дня попереднього курсу
FC	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-CVP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
	день від першого дня попереднього курсу
Хлорамбуцил 6 мг/м ² перорально 1-14 дні	Наступний курс починається на 29 день. Проводиться протягом року.

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
BOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
FMD	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
R-FMD	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
R-COP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

3.3.6. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МАКРОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ ВАЛЬДЕНСТРЕМА (МВ)

Терапія індукції	Терапія рецидиву/прогресії
Плазмаферез при симптомі гіперв'язкості	Плазмаферез при симптомі гіперв'язкості
Алкілюючі препарати (+преднізолон)	Якщо терапія індукції була алкілюючими препаратами: Аналоги нуклеозидів (Флударабін) або ритуксимаб.
Аналоги нуклеозидів (флударабін)	Якщо терапія індукції була нуклеозидними аналогами: Алкілюючі препарати або ритуксимаб.
Ритуксимаб	Якщо терапія індукції була ритуксимабом: Алкілюючі препарати або аналоги нуклеозидів.

Часто режими, які були використані для терапії індукції, можуть призвести до другої ремісії, якщо рецидив захворювання верифікований більше, ніж через 6 місяців.

Схеми медикаментозного лікування

Ініціальна терапія.		Терапія «спасіння», Salvage-терапія
Препарати, які можуть бути токсичними при плануванні ТКМ	Препарати, які є токсичними при плануванні ТКМ	
Бендамустин ± ритуксимаб	Ритуксимаб Ритуксимаб +Циклофосфамід +Преднізолон Ритуксимаб +Циклофосфамід +Дексаметазон	Ритуксимаб +Циклофосфамід+ Преднізолон Ритуксимаб +Циклофосфамід +Дексаметазон
Хлорамбуцил Флударабін ± Ритуксимаб		Бендамустин ± ритуксимаб Хлорамбуцил Флударабін ± ритуксимаб

Основні схеми медикаментозного лікування

Схеми медикаментозної терапії	Особливості застосування
-------------------------------	--------------------------

Хлорамбуцил 8 мг/м ² перорально 1-10 днів Пацієнтам старше 75 років 6мг/м ²	Курси повторюються кожні 4 тижні (максимально 12 циклів)
Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в 1 раз на тиждень (1, 8, 15, 22 дні)	Тривалість 4 тижні
Флударабін 25 мг/м ² * в/в 1-5 дні або 40 мг/м ² ** перорально 1-5 дні * Пацієнтам старше 75 років 20 мг/м ² ** Пацієнтам старше 75 років 30 мг/м ²	Курси повторюються кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу. (максимально 6 циклів)
Ритуксимаб 375мг/м ² в/в 1 день Циклофосфамід 100 мг/м ² перорально двічі на добу 1-5 дні Дексаметазон 20 мг в/в 1 день	Курси повторюються кожні 3 тижні Наступний курс починається на 21 день від першого дня попереднього курсу. (максимально 6 циклів)

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BR	Курси повторюються кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу (максимально 8 циклів)

3.3.7. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ МАНТІЙНОКЛІТИННОЮ НЕХОДЖКІНСЬКОЮ ЛІМФОМОЮ

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I, II стадія без прогностичних факторів, пухлина менше 10 см	<ul style="list-style-type: none"> • Курси ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-36 Гр); • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ; • При частковій відповіді – продовження ПХТ + променева терапія 30-36 Гр4 • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
II стадія пухлина більше 10 см, III-IV стадії	<ul style="list-style-type: none"> • Курси ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-36 Гр); • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ; • При повній відповіді – ВДХТ + ТСК, при наявності протипоказань до ВДХТ + ТСК – підтримуюче лікування ритуксимабом; • При частковій відповіді та відсутності відповіді проводиться терапія за алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36Гр, при I, II стадії bulky – при частковій відповіді до 40-45Гр	Після завершення хіміотерапії

Самостійна променева терапія	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40Гр, РВД = 2-2,5Гр	З метою паліативного лікування (при загрозі компресії внутрішніх органів)
------------------------------	---	---

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
HyperCVAD	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-EPOCH	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня
ВОР	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-HyperCVAD	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

3.3.8. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМИ Т-КЛІТИННИМИ ЛІМФОМАМИ

1. Лікування пацієнтів з периферичною Т-клітинною лімфомою

Гістологічно ALCL, ALK+	- CHOP-21 - CHOEP-21
Інші гістологічні види (ALCL, ALK-; PTCL, NOS, EATL)	- CHOP-14 - CHOEP-21 - HyperCVAD - CHOP потім IVE - Променева терапія

Стадії	Обсяг лікування
Гістологічно ALCL, ALK+	<ul style="list-style-type: none"> • ПХТ + променева терапія для локалізованих стадій • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-40Гр • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
Інші гістологічні види (ALCL, ALK-, PTCL, NOS, EATL) I-II стадії	<ul style="list-style-type: none"> • 4-6 курсів поліхіміотерапії ± променева терапія на вогнища уражень (30-40 Гр) • обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + проме-

	нева терапія 30-40Гр • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
Інші гістологічні види (ALCL, ALK-, PTCL, NOS, EATL) III - IV стадія	• 6-8 курсів поліхіміотерапії ± променева терапія на вогнища уражень (30-40Гр) • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-40Гр. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід.

Схеми медикаментозної терапії

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
CHOP-21	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
CHOPP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
CHOP-14	Проводиться кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу
HyperCVAD	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
IVE	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

2. Лікування пацієнтів з Т-клітинною лімфомою дорослих

- Схеми медикаментозної терапії:

CHOP

HyperCVAD

EPHON

- Променева терапія 30-40 Гр

3. Лікування пацієнтів з грибовидним мікром/синдром Сезарі

Грибopodobний мікром/синдром Сезарі – найбільш часті Т-клітинні лімфоми шкіри низького ступеня злоякісності (індолентні), спричинені злоякісною проліферацією Т-лімфоцитів хелперної субпопуляції.

Стадія IA - IIA*

UVA-терапія

*за наявності >5 % клітин Сезарі в крові – системна нецитостатична терапія: інтерферони або ретиноїди;

Стадія IIB*

UVA-терапія + локальне опромінення, або

системна нецитостатична терапія ± локальне опромінення

*за наявності генералізації пухлинних уражень або >5 % клітин Сезарі в крові – системна нецитостатична терапія та/або системна цитостатична терапія ± UVA-терапія;

Стадія III

системна нецитостатична терапія ± UVA-терапія;

Стадія IVA*

системна цитостатична терапія ± локальне опромінення (12-36 Гр)

*лише за відсутності синдрому Сезарі та наявності лімфаденопатії;

Стадія IVB

системна цитостатична терапія ± локальне опромінення (12-36 Гр).

В разі застосування цитостатичної монохіміотерапії призначають метотрексат (≤ 100 мг на тиждень), доксорубіцин, хлорамбуцил, циклофосамід, етопозид.

3.3.9 ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНИМИ ТА РЕЦИДИВНИМИ ФОРМАМИ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ

Лікування пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою

рефрактерний перебіг захворювання або рецидив захворювання	кандидати на ВДХТ	ПХТ, 2–3 курси	повна або часткова відповідь	кандидати на ВДХТ: проведення ВДХТ+АТСК +/- ПТ на зони ураження
	пацієнти, яким не планується ВДХТ		нема відповіді на терапію	ВДХТ не планується: <ul style="list-style-type: none"> • продовження ПХТ до 4-6 курсів • симптоматична терапія <ul style="list-style-type: none"> • паліативна терапія • симптоматична терапія

ВДХТ + АТСК бажано проводити (є більш ефективною, ніж стандартна хіміотерапія) у таких випадках:

1. при першому рецидиві захворювання, що відповідає на стандартну хіміотерапію;
2. для консолідації першої повної ремісії у пацієнтів високим та проміжним/високим ризиком (ІРІ = 3 бали та більше).

Лікування пацієнтів з фолікулярною лімфомою

При обстеженні прогресія захворювання має бути підтверджена гістологічно для виключення трансформації у дифузну В-великоклітинну лімфому (особливо при зростанні рівня ЛДГ, появі екстранодальних уражень, розвитку В-симптомів, яких не було раніше).

нема відповіді на терапію (не досягнуто повної чи часткової ремісії)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ велика пухлинна маса (bulky disease) ▪ наявність В-симптомів ▪ цитопенія внаслідок лімфоми ▪ значне прогресування хвороби 	ні	спостереження (при відсутності ознак активності процесу)
прогресія захворювання		так	<ul style="list-style-type: none"> ▪ проведення лікування з використанням режимів ПХТ першої лінії (з препаратами, які не мають перехресної резистентності з тими, що використовувалися раніше) ▪ локальна променева терапія (ПТ) ▪ ХТ 2 лінії* ▪ ВДХТ+АТСК
рецидив			

Примітка: ВДХТ+АТСК є пріоритетною терапією у наступних випадках:

- недосягнення відповіді на терапію
- перша ремісія менше 1 року (ранній рецидив)
- другий та наступні рецидиви

трансформація у дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ)	Мінімальна Попередня терапія або хіміотерапія не проводилася	ПХТ з похідними антрацикліну \pm Ритуксимаб \pm ПТ	повна відповідь: <ul style="list-style-type: none"> ▪ спостереження ▪ розглядається можливість проведення ВДХТ+АТСК
			часткова відповідь: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ХТ II лінії ▪ розглядається можливість

			проведення ВДХТ+АТСК нема відповіді або прогресія: ▪ редуковані схеми ХТ
	Значна Попередня хіміотерапія	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ПХТ як при ДВВКЛ ± Ритуксимаб ▪ променева терапія на уражені зони ▪ редуковані схеми ХТ 	є відповідь на терапію: ▪ розглядається можливість проведення ВДХТ+АТСК нема відповіді або прогресія: ▪ редуковані схеми ХТ

– схеми ХТ, які призначаються при рецидиві

Лікування пацієнтів з лімфомою мантийної зони

повна перша ремісія		спостереження		
		консолідація ремісії першої лінії	ВДХТ + АТСК	
часткова ремісія	попередньо була проведена тільки ПТ	індукційна терапія для III, IV та II-X стадії		
прогресія	попередньо була проведена ХТ ± ПТ	терапія при резистентних і рецидивних формах	повна ремісія, часткова ремісія	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ВДХТ+АТСК (якщо не проводилася раніше) ▪ алогенна ТГСК ▪ якщо не кандидат на ВДХТ: СНОР±R
рецидив			нема відповіді, прогресія	паліативна терапія

Лікування пацієнтів з Т-клітинною лімфомою (всі периферичні Т-клітинні лімфоми, за виключенням ангіоімунобластної):

- I-II стадія (середньо-високого, високого ступеня ризику за міжнародним прогностичним індексом (IPI));
- III-IV стадія.

Повторна біопсія периферичного лімфатичного вузла з гістологічним та імуногістохімічним дослідженням препаратів проводиться з визначенням експресії ALK-1

	анапластична великоклітинна лімфома ALK+	спостереження		
повна відповідь після терапії	анапластична великоклітинна лімфома ALK-	<ul style="list-style-type: none"> • спостереження <i>або</i> • ВДХТ+ АТСК (як консолідація ремісії для всіх пацієнтів, за винятком групи низького ризику) 		
▪ часткова відповідь після	не кандидат для проведення ВДХТ+	• ПХТ при резистентних і рецидив-	спостереження	

терапії ■ нема відповіді на терапію ■ прогресія захворювання	АТСК	них формах • редуковані схеми ПХТ		
	кандидат для проведення ВДХТ+АТСК	• ПХТ при резистентних і рецидивних формах	повна чи часткова відповідь	ВДХТ + АТСК
			відсутня відповідь на лікування	• паліативна терапія • симптоматична терапія

СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ ДЛЯ ОКРЕМИХ ТИПІВ ЛІМФОМ

Вибір схеми терапії залежить від характеру рецидиву; від того, які препарати використовувалися у первинній терапії; від наявності порушення функції окремих органів.

Схеми медикаментозного лікування пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфою

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
В подальшому запланована ВДХТ + АТСК	
MINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ курс повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день. ▪ адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) ▪ венозний катетер (периферичний або центральний) ▪ призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня
Проведення ВДХТ не планується	
ЕРОСН	<ul style="list-style-type: none"> ▪ курс повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу ▪ адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) ▪ центральний венозний катетер ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприму 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня
РЕРС	препарати приймаються кожен день до рівня лейкоцитів 3×10^9 /л, продовження при зростанні рівня $> 3 \times 10^9$ /л.
Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 раз на 7 днів	Повторюється протягом 4 тижнів (всього 4 введення)

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
СЕРР	Курс повторюється кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта)
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

Бендамустин 120мг/м ² 1, 2 день	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
--	---

Схеми медикаментозного лікування пацієнтів з лімфоною мантийної зони

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
Проведення ВДХТ не планується	
PERC	препарати приймаються кожен день до рівня лейкоцитів 3×10^9 /л, продовження при зростанні рівня $> 3 \times 10^9$ /л.
R-FCM	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 раз на 7 днів	Повторюється протягом 4 тижнів (всього 4 введення)
FCM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприм 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ контроль проявів інфекцій, що викликані герпес-вірусами та грибами, у тому числі <i>Pneumocystis Carinii</i>
FM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприм 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ контроль проявів інфекцій, що викликані вірусами герпесу та грибами, у тому числі <i>Pneumocystis Carinii</i>
FC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Проводиться кожні 3-4 тижні залежно від стану пацієнта. Наступний курс починається на 22 - 29 день від першого дня попереднього курсу ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприм 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ контроль проявів інфекцій, що викликані вірусами герпесу та грибами, у тому числі <i>Pneumocystis Carinii</i>

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Бендамустин 120мг/м ² 1, 2 день	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

Схеми медикаментозного лікування пацієнтів з Т-клітинними лімфомами

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
Проведення ВДХТ планується	
MINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ курс повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день. ▪ адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) ▪ венозний катетер (периферичний або центральний)

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня
Проведення ВДХТ не планується	
ЕРОСН	<ul style="list-style-type: none"> ▪ курс повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу ▪ адекватна терапія супроводу (інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) ▪ центральний венозний катетер ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприму 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня
PERC	препарати приймаються кожен день до рівня лейкоцитів 3×10^9 /л, продовження при зростанні рівня $> 3 \times 10^9$ /л.
R-FCM	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 раз на 7 днів	Повторюється протягом 4 тижнів (всього 4 введення)

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
СЕРР	Курс повторюється кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта)
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Бендамустин 120мг/м ² 1, 2 день	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

3.3.10. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ ЛІМФОМОЮ ХОДЖКІНА

Стадія захворювання (за системою стадіювання лімфом Ann-Arbor)	Обсяг лікування
Стадії IA, IIA (низька ступінь ризику)	2-4 курси ПХТ за схемою ABVD + Променева терапія на уражені зони
IB, IIB (висока ступінь ризику) та IIIA стадії	4-6 курсів ПХТ за схемою ABVD або BEACOPP II+ Променева терапія на уражені зони
IIB, III та IV стадії	6-8 курсів ПХТ за інтермітуючими або багатокомпонентними режимами (за схемою ABVD, BEACOPP-14 або BEACOPP-esc) ± променева терапія на залишкову пухлину; При досягненні ПР перехід на сх. BEACOPP Можлива зміна терапії з ініціальної схеми BEACOPP-14 або BEACOPP-esc на сх. BEACOPP при досягненні ЧВ, або у зв'язку з вираженою гематологічною токсичністю. В разі недостатньої відповіді на лікування при проміжній оцінці відповіді (після 2-3 циклів) можна передбачити зміну терапії із схеми ABVD на режими BEACOPP-II та BEACOPP-esc
Стадії I-IV вік пацієнтів старше 60 років, або пацієнти з тяжкою	2-8 курсів за схемою COPP/ABVD, за схемою COPP/ABVD ± променева терапія на залишкову пух-

супутньою патологією	лину
----------------------	------

Нодулярний варіант:

I-II стадії:	- «очікування і спостереження» - хірургічна ексцизія - опромінення уражених зон
IIIА – IVА стадії:	- комбінована (хіміопроменева) терапія - ритуксимаб
IIIВ – IVВ стадії:	комбінована (хіміопроменева) терапія - хіміотерапія + ритуксимаб

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення
Самостійна променева терапія	При I стадії нодулярного варіанту лімфоїдної переваги на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД=2
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	IA, IIА (низька ступінь ризику) після індукційної поліхіміотерапії опромінювання проводиться на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД=2-2,5Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36 Гр, ІБ, ІІБ (висока ступінь ризику) та III – IV стадії після індукційної поліхіміотерапії опромінювання проводиться на залишкову пухлину >2см, або лімфатичних вузлів, що були більше 5 см до початку лікування у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 30-36Гр. Паліативна променева терапія при IV стадіях (питання про доцільність, дозове навантаження та обсяг опромінення вирішується індивідуально)

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
ABVD	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу Схема вибору для всіх пацієнтів з I та II ст.; для пацієнтів старше 60 років, або пацієнтів з наявністю тяжкої супутньої патології
BEACOPP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день
BEACOPP-ескальований	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу Схема вибору при лімфомі Ходжкіна III-IV стадії з 3 та більше факторами несприятливого прогнозу
BEACOPP-14	Проводиться кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу Схема вибору при лімфомі Ходжкіна III-IV стадії з 3 та більше факторами несприятливого прогнозу

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
COPP/ABVD	Проводиться кожні 8 тижнів. Наступний курс починається на 57 день від першого дня попереднього курсу Схема вибору для пацієнтів віком старше 60 років, або паціє-

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
	нтив з наявністю тяжкої супутньої патології
CORP/ABV	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу Схема вибору для пацієнтів старше 60 років, або пацієнтів з наявністю тяжкої супутньої патології

3.3.11. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННО-РЕФРАКТЕРНИМИ ФОРМАМИ ЛІМОФОМИ ХОДЖКІНА

<ul style="list-style-type: none"> ▪ відсутність ПВ або ЧВ на терапії ▪ прогресія на терапії ▪ рецидив впродовж 3 місяців після завершення терапії 	повторне гістологічне підтвердження	ХТ (2 курси) за схемами 2-ї лінії* ± ПТ	ПВ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ спостереження ▪ ВДХТ+АТГСК 		
			ЧВ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ВДХТ+АТГСК ▪ заміна схеми ХТ 2-ї лінії* (2-4 курси) ▪ ПТ 		
			прогресія захворювання	<ul style="list-style-type: none"> ▪ заміна схеми ХТ 2-ї лінії* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ПВ ▪ ЧВ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ВДХТ+АТГСК ▪ ПТ
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ПТ редуковані схеми ХТ 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Паліативна терапія 	прогресія захворювання

* схеми ХТ, які призначаються при рецидиві

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 20-36 Гр	Після завершення хіміо-терапії
Самостійна променева терапія	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування (РВД = 2-2,5 Гр) до сумарної вогнищевої дози 20-36 Гр.	При загрозі компресії внутрішніх органів

Протипоказання до променевого лікування:

Стан за шкалою ECOG 4 бали.

Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи важкого ступеня.

Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування III - IV ступені за СТСАЕ (додаток 6) до усунення проявів токсичності такого ступеня.

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
-----------------	--------------------------

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
В подальшому запланована ВДХТ + АТСК	
MINE	<ul style="list-style-type: none"> • Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу • адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини) • венозний катетер (периферичний або центральний) • призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
Бендамустин 120 мг/м ² день 1, 2	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

Примітка. Якщо пацієнту планується ВДХТ, не рекомендовано використовувати схеми ПХТ з препаратами: прокарбазин, ломустин (через негативний вплив на кількість та якість колекції стовбурових клітин периферичної крові).

Медикаментозна терапія, що додатково може бути використана при рецидиві чи рефрактерному перебігу (якщо в подальшому не планується проведення ВДХТ) – схема ChIVPP

Проведення ВДХТ + АТСК є бажаним пацієнтам, молодшим 60 років із збереженою функцією нирок, легенів, серця при відсутності ознак прогресії після досягнення ПВ або ЧВ на стандартній терапії другої лінії (схеми ХТ, які застосовуються при рецидиві).

3.3.12. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕЦИДИВНОЮ ФОРМОЮ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА

Вид попередньої терапії		Схема лікування
до рецидиву – тільки променева терапія (ПТ)		застосовуються схеми хіміотерапії для поширених стадій ЛХ (6-8 курсів)
до рецидиву – ХТ або ХТ+ПТ	якщо ІА-ІІА стадія, не було попередньої ПТ, рецидив виник тільки у первинно уражених лімфовузлах	<p>Обов'язкова терапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ХТ 2 лінії* (4-6 курсів) ▪ ПТ на вражені лімфовузли <p>Бажана терапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Проведення ВДХТ з АТСК при рецидиві зі збереженою чутливістю до ХТ
	всі інші пацієнти	<p>Обов'язкова терапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ХТ 2 лінії (4-6 курсів) <p>(може бути пріоритетною при рецидиві після довгої ремісії, що вирішується у кожному випадку окремо разом із спеціалістом з високодозовою ХТ)</p> <p>Бажана терапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ВДХТ з АТСК

* – схеми ХТ, які призначаються при рецидиві

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення.

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД до 2Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36 Гр	Після завершення хіміо-терапії
Самостійна променева терапія**	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування РВД до 2Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36 Гр	З метою паліативного лікування (при загрозі компресії внутрішніх органів)

** може бути проведена при ізольованому рецидиві у обмеженої групи пацієнтів з ранніми стадіями ЛХ (не рекомендована при рефрактерному перебігу ЛХ)

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
В подальшому запланована ВДХТ + АТСК	
MINE	<ul style="list-style-type: none">• Проводиться кожні 3 тижні. Початок нового курсу на 22 день від першого дня попереднього курсу• адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо)• венозний катетер (периферичний або центральний)• призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня

Примітка. Якщо пацієнту планується ВДХТ, не рекомендовано використовувати схеми ПХТ з препаратами: прокарбазин, ломустин (через негативний вплив на кількість та якість колекції стовбурових клітин периферичної крові).

Додаткові схеми медикаментозної терапії	Особливості застосування
В подальшому не планується проведення ВДХТ	
SEPP	Проводиться кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта). Початок наступного курсу на 22-29 день від першого дня попереднього курсу
ChIVPP	Проводиться кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта). Початок наступного курсу на 22-29 день від першого дня попереднього курсу
Бендамустин 120 мг/м ² день 1, 2	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

Проведення ВДХТ + АТСК є бажаним пацієнтам, молодшим 60 років із збереженою функцією нирок, легенів, серця при відсутності ознак прогресії після досягнення ПВ або ЧВ на стандартній терапії при рецидивних чи рефрактерних формах

Додаток 6
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) меди-
чної допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування (СТСАЕ)

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Гемоглобін, г/л	< НМН-100 г/л	80-100 г/л	65-80 г/л	<65 г/л
Лейкоцити 10 ⁹ /л	< НМН – 3,0 x10 ⁹	2,0-2,9 x10 ⁹	1,0-1,9 x10 ⁹	< 1,0 x10 ⁹
Гранулоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 1,5 x10 ⁹	1,0-1,4 x10 ⁹	0,5-0,9 x10 ⁹	< 0,5 x10 ⁹
Тромбоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 75 x10 ⁹	50-74 x10 ⁹	25-49 x10 ⁹	< 25 x10 ⁹
Білірубін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3,0 x ВМН	>3,0 – 10 x ВМН	> 10,0 x ВМН
Лужна фосфатаза	>ВМН -2.5xВМН	>2.5 -5 x ВМН	>5 -20,0 x ВМН	> 20,0 x ВМН
АСТ, АЛТ	>ВМН -2.5xВМН	>2,5 -5,0 xВМН	>5,0 - 20,0 xВМН	> 20,0 ВМН
Діарея	2-3 епізоди випорожнення на добу	4-6 епізодів на добу, або випорожнення декілька раз у ночі	7-9 епізодів на добу, нетримання, синдром мальдсорбції	10 разів і більше на добу, кров'яна діарея, дегідратація, потребує в/в введення рідини
Нудота	Вживає помірну кількість їжі	Кількість їжі значно зменшена	Практично не вживає їжу	-
Блювота	1 раз на добу	2-5 разів на добу	6-10 разів на добу	>10 разів на добу
Мукозит/стоматит	Сверблячка, печія, еритема	Еритема, виразки, прийом їжі вільний	Виразки, важко приймати їжу, необхідна тільки рідка їжа	Приймати їжу неможливо. Некроз слизової оболонки.
Креатинин	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3 x ВМН	>3 – 6 x ВМН	> 6 x ВМН
Протеїнурія	0.15 – 1.0 г/24 год	>1.0 – 3.5 г/24год	>3.5 г/24 год	Нефротичний синдром
Гіперглікемія	>ВМН – 8.9 ммоль/л	>8.9 ммоль/л – 13.9 ммоль/л	>13.9 ммоль/л – 27.8 ммоль/л	>27.8 ммоль/л
Гіпоглікемія	< НМН - 3.0 ммоль/л	3.0 ммоль/л – 2.2 ммоль/л	2.2 ммоль/л – 1.7 ммоль/л	<1.7 ммоль/л
Гіпертермія	38 - 39°C	39°C-40°C	Більше 40°C протягом ≤24 годин	Більше 40°C протягом >24 годин
Алергічні реакції	Почервоніння або висип Медикаментозна	Висипка Почервоніння Кропивниця	Симптоматичний бронхоспазм з або без кропив-	Анафілактичний шок

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
	лихоманка > 38С	Задишка Медикаментозна лихоманка більше 38С	ниці Набряк Гіпотонія	
Волосся	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	Середня	Виражена	Серйозна	Погрожуюча життю
Гіпертензія	Асимптоматична, транзиторна, менше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Періодичне або постійне більше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Вимагає більше одного лікарського засобу або більш інтенсивна терапія, ніж раніше	Погрожуюча життю
Периферичні невропатії	Парестезії/ або зниження сухожильних рефлексів	Важкі парестезії, помірна слабкість	Нестерпні парестезії, втрата рухових реакцій	Параліч
Синдром лізису пухлини	--	--	наявний	загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Фебрильна нейтропенія	--	--	наявна	загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Екстравазація в місці введення	--	еритема із супутніми симптомами (флебіт, біль, набряк)	виразка або некроз тканин. Показане оперативне втручання	стан загрожує життю, потрібна невідкладна терапія
Біль	Слабкий	Помірний	Сильний	Нестерпний, який потребує застосування наркотичних ЛЗ

НМН – нижня межа норми

ВМН – верхня межа норми

Додаток 7

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна»

Терапія супроводу при лікуванні пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

I. Ускладнення хіміотерапії, які виникають часто:

1. Анемія
2. Тромбоцитопенія
3. Інфекції при нейтропенії
4. Фебрильна нейтропенія
5. Мукозити
6. Диспепсичний синдром
7. Токсичні флебіти та екстравазація
8. Синдром лізису пухлин

1. Профілактика та лікування анемії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Обстеження пацієнтів з анемією повинно включати:

- Збір анамнезу життя (у тому числі, сімейний);
- З'ясування тривалості анемії, наявності кровотеч в попередній час (статева система, ШКТ) та донорства;
- Збір даних щодо дієти пацієнта, приймання лікарських засобів;
- Гемограму з визначенням цитологічних параметрів, лейкоцитарної формули, тромбоцитів;
- Коагулограму;
- Біохімічний аналіз крові з визначенням білірубіну, креатинину, альбуміну, заліза сироватки, феритину, трансферину, цианокобаламіну та фолієвої кислоти;
- За необхідності проводиться аспірація чи трепанобіопсія кісткового мозку;
- Фізикальне обстеження з метою виявлення симптомів власне анемії та порушень діяльності серцевої та легеневої системи внаслідок гіпоксії.

Лікування анемії.

Терапія еритропоетинами (ЕП) призначається пацієнтам з лімфомами при анемії, яка виникла внаслідок хіміотерапевтичного лікування та не зумовлена іншими чинниками при зниженні рівня гемоглобіну < 100 г/л. Онкологічні хворі в термінальній стадії не підлягають терапії еритропоетинами. При терапії *еритропоетином* найбільш ефективним є застосування по 40 тис. ОД щотижня підшкірно, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити дозу до 60 тис. ОД щотижня. Альтернативний режим застосування: 150 ОД/кг 3 рази на тиждень, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити дозу до 300 ОД/кг 3 рази на тиждень. При застосуванні *дарбепоетину* початкова доза складає 6,75 мкг/кг один раз у три тижні або 2,25 мкг/кг один раз на тиждень. Корекція дози, тривалість терапії та відміна ЕП проводиться згідно з інструкцією для медичного застосування препарату.

Трансфузія еритроцитарної маси має бути ретельно обґрунтованою, проводиться пацієнтам з анемією для підтримання рівню гемоглобіну у межах 70-90 г/л. У пацієнтів із симптомами гіпоксії, гострою крововтратою з ознаками гемодинамічної нестабільності рівень гемоглобіну має бути у межах 80-100 г/л, а при гострих коронарних синдромах більшим 100 г/л.

Терапія при абсолютному та функціональному дефіциті заліза –проводиться симптоматично згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Якщо анемія спричинена мієлосупресивною дією протипухлинної терапії, може бути розглянута редукція ХТ в майбутньому.

2. Профілактика та лікування тромбоцитопенії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Основним методом корекції тромбоцитопенії у пацієнтів з лімфомами є трансфузія донорського тромбоконцентрату. Абсолютним показанням для проведення трансфузії донорських тромбоцитів є рівень тромбоцитів у пацієнта $<10 \times 10^9/\text{л}$ (при гемобластозах - $<20 \times 10^9/\text{л}$). Для проведення малих інвазивних втручань рівень тромбоцитів має бути вищим за $50 \times 10^9/\text{л}$, великих інвазивних втручань – вищим за $100 \times 10^9/\text{л}$. Наявність важких кровотеч або ризик виникнення фатальних кровотеч потребує досягнення рівня тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$.

За наявності геморагічного синдрому – трансфузія плазми свіжозамороженої.

Причини неефективності трансфузії тромбоцитів:

- підвищення температури тіла $> 38,0^\circ\text{C}$
- використання тромбоцитотоксичних медикаментів,
- спленомегалія та патологія печінки,
- інфекції
- геморагії
- ДВЗ-синдром
- тромботична мікроангіопатія,
- циркулюючі імунні комплекси.

3. Профілактика та лікування інфекції при нейтропенії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна, що розвинулась внаслідок хіміотерапевтичного лікування

У пацієнтів, які отримують ХТ, ризик виникнення нейтропенії значно вищий, ніж у пацієнтів, які отримують інші види протипухлинного лікування (променева терапія, хірургічне втручання). З метою попередження контакту з екзогенними мікроорганізмами пацієнтів, у яких передбачається тривала нейтропенія, необхідно термічно обробляти їжу; пацієнтів ізолювати в окремі палати, а медичний персонал повинен працювати в масках, ліки краще вводити через постійний венозний катетер.

Медикаментозна профілактика інфекцій показана при кількості нейтрофілів $< 0,1/\text{мкл}$ ($< 0,1 \times 10^9/\text{л}$) або $< 1,0/\text{мкл}$, при очікуваній тривалості нейтропенії >7 днів, а також при поширеному ураженні слизових оболонок або шкіри, бронхообструктивному синдромі, інфекціях, пов'язаних з нейтропенією, в анамнезі та інших факторах ризику.

Бажано встановити "мікробіологічний профіль" пацієнта до початку ХТ (зробити бактеріологічні посіви з поверхні шкіри, слизових оболонок ротоглотки, носових ходів, піхви/препуціального мішка, прямої кишки). Пацієнтам групи високого ризику профілактично призначають протимікробні лікарські засоби:

- антибактеріальна профілактика щодо грам-негативних бактерій (призначається ципрофлоксацин $500 \text{ мг} \times 2$ рази на добу);
- профілактика інфекції, викликаній грибами роду *Candida*, доцільна при інтенсивних та високодозових режимах ХТ, наявності мукозиту. Призначається флуконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, каспофунгін;
- профілактика інвазивного аспергильозу не рекомендована;
- протівірусна профілактика проводиться при терапії флударабіном, бортезомібом, під час нейтропенії та ще 30 днів після ВДХТ (ацикловір, валцикловір для HSV, VZV та ганцикловір для CMV);
- профілактика інфекції *Pneumocystis carinii* доцільна при тривалій терапії глюкокортикоїдами ($>20 \text{ мг/добу}$ протягом 4 тижнів та більше).

Для попередження та боротьби з нейтропенією призначається Г-КСФ.

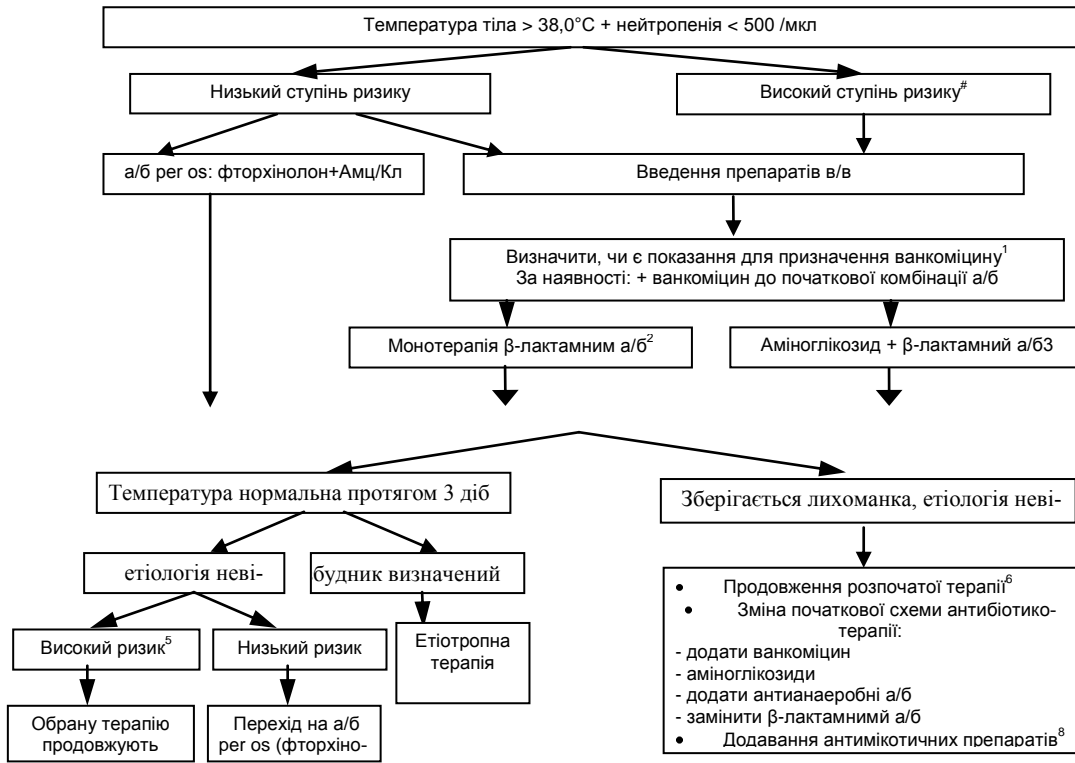
4. Лікування фебрильної нейтропенії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Фебрильна нейтропенія (ФН) – одноразове підвищення температури тіла пацієнта $> 38,3^\circ\text{C}$ або тривала температура тіла $38,0^\circ\text{C}$ більше 1 години при рівні абсолютної кількості нейтрофілів $< 0,5/\text{мкл}$ або $< 1,0/\text{мкл}$ у випадку, якщо очікується подальше їх зниження до $< 0,5/\text{мкл}$.

Швидкість розвитку інфекції у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями лімфатичної системи на тлі нейтропенії вимагає **негайних** лікувальних заходів.

План ведення пацієнтів з ФН:

1. Обстеження з метою уточнення характеру інфекції, яке включає:
 - ретельний огляд пацієнта та місця венозного катетеру;
 - бактеріологічне дослідження крові, сечі, мазки з носоглотки, ротоглотки, ушкоджених ділянок шкіри та копрокультура;
 - визначення антитіл до вірусу простого герпесу (HSV) та цитомегаловірусу (CMV), вірусологічне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
 - рентгенографія/КТ легень та/або МРТ черевної порожнини, головного мозку, придаткових пазух носу.
2. Забезпечення постійного венозного доступу, якщо венозний катетер не був встановлений до цього моменту.
3. Не пізніше ніж впродовж 2 год з моменту появи симптомів ФН призначити емпіричну антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії:
 - а) Пацієнти з низьким ризиком розвитку інфекційних ускладнень ФН, можуть отримувати антибіотики перорально (амоксцилін/клавуланова кислота + ципрофлоксацин).
 - б) Пацієнтам з високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень ФН призначають антибіотики в/в;
 - в) Оцінка ефективності протимікробного лікування проводиться через 3 доби (при клінічному погіршенні стану пацієнта – раніше):
 - нормалізація температури тіла після початку протимікробної терапії та її збереженні впродовж 3 діб у пацієнта з низьким ризиком інфекційних ускладнень (нормалізація рівня нейтрофілів) – можна перейти на антибіотики перорально (наприклад, фторхінолони);
 - якщо за нормальної температури тіла зберігається високий ризик інфекційних ускладнень (нейтрофіли < 0,1/мкл, мукозит) – протимікробне лікування потрібно продовжувати;
 - при збереженні лихоманки впродовж 3 діб на тлі призначеної протимікробної терапії – зміна лікарського засобу;
 - після визначення збудника – модифікація схеми протимікробної терапії за результатами мікробіологічного дослідження.
 - г) Припинення протимікробної терапії проводиться при нормальній температурі тіла впродовж 3 діб, відсутності вогнищ інфекції, клінічній стабільності пацієнта та рівня нейтрофілів > 1000/мкл.
 - д) Якщо зберігається підвищена температура тіла, незважаючи на зміну протимікробних препаратів, необхідно продовжувати діагностичний пошук збудника з одночасним призначенням чутливих до нього антибіотиків.
4. Призначення супровідної інфузійної терапії (2-3 л/м² на добу).
5. Призначення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (Г-КСФ) по 5 мкг/кг на добу п/шкірно.



Примітки:

– пацієнта відносять до високого ступеня ризику за наявності наступних факторів:

- розвиток ФН у стаціонарі;
- суттєві супутні захворювання або прояви клінічної нестабільності пацієнта;
- прогнозована тривала нейтропенія (нейтрофіли ≤ 100 /мкл тривалістю > 7 діб);
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність;
- прогресія злоякісної пухлини;
- пневмонія;
- мукозит 3-4 ступеня.

Коментарі:

1 – показання для призначення ванкоміцину:

- катетер-асоційована інфекція;
- мукозит III-IV ступеня;
- артеріальна гіпотензія;
- виявлення MRSA, пеніцилін-резистентні *S. Pneumoniae*;

2 – β -лактамі антибіотики (цефтазидим, цефепім, цефоперазон, іміпенем/циластатин, меропенем тощо);

3 – основні протипоказання до призначення аміноглікозидів: застосування нефро- та ототоксичних препаратів, блокаторів нервово-м'язової передачі, ниркова недостатність, виражені електrolітні розлади, підозра на менінгіт;

4 – оцінка стану пацієнта проводиться кожні 8-12 годин, при погіршенні стану – заміна антибактеріальної терапії проводиться раніше;

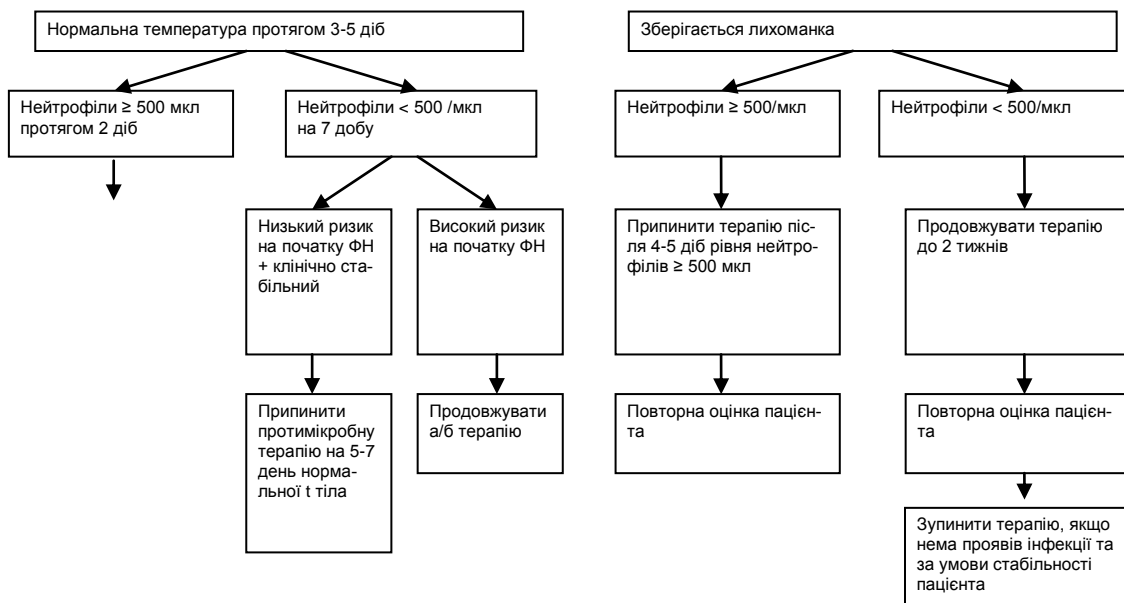
5 – включає: нейтропенію < 100 /мкл, мукозит II-III ступеня, будь-які прояви клінічної нестабільності пацієнта;

6 – за умови, якщо стан пацієнта не погіршується, необхідно розглянути можливість відміни ванкоміцину;

7 – проводиться в залежності від клінічних та мікробіологічних даних;

8 – якщо лихоманка триває $>5-7$ днів та очікується тривала нейтропенія.

Алгоритм відміни протимікробної терапії



5. Діагностика, профілактика та лікування мукозитів як ускладнення хіміотерапії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Стоматит – це запалення, інфекція або виразки в порожнині рота. Причинами розвитку стоматиту можуть бути проведена ХТ, променева терапія, неадекватна гігієна порожнини рота, недостатнє харчування, інфекція, деякі лікарські засоби. Основним клінічними проявами стоматиту є біль, утруднений прийом їжі та рідини, можлива зміна смаку, поява виразок, кровоточивості слизових оболонок.

Мукозит – синдром запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що веде до вторинного інфікування, больового синдрому, порушення слиновиділення, ентерального харчування та анорексії.

Найчастіше мукозити та стоматити виникають у пацієнтів, у яких внаслідок проведення ХТ розвивається нейтропенія.

Профілактика. Принципово важливо під час протипухлинного лікування щоденно дотримуватись гігієнічних правил догляду за ротовою порожниною. Для видалення зубного нальоту та підтримання вологості слизової оболонки рекомендується полоскання порожнини рота слабким розчином натрію гідрокарбонату (1/2 ч. ложки харчової соди на 1 склянку кип'яченої води), сольовим розчином (1 ч. ложка натрію хлориду на 1,0 л теплої води) або 0,12 % розчином хлоргексидину 2–3 рази на день, розчинами хлорофіліпту, гексетидину, після полоскання не можна вживати їжу або пити впродовж 30 хв. Слід уникати полоскань, які містять алкоголь чи фенол. Їжа має бути механічно, хімічно та термічно щадною.

Лікування. При виявленні збудника мукозиту, стоматиту або перидонтиту лікування проводиться за загальними принципами терапії інфекцій. Якщо збудник не встановлено, рекомендовано полоскання розчином повідон-йоду. При кандидозі показано місцеве лікування флуконазолом впродовж 7 – 10 днів та прийом 250 мг перорально 1 раз на день протягом 5 днів. Для симптоматичного зняття болю призначають полоскання ротової порожнини кожні 4 год. знеболюючими розчинами. При вираженому болю призначаються системні анальгетики, включаючи опіоїдні препарати.

6. Діагностика, профілактика та лікування диспепсичного синдрому як ускладнення хіміотерапії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Нудота та блювання – це найчастіші прояви диспепсичного синдрому, якими супроводжується застосування ХТ.

1. Адекватна протиблювотна терапія обов'язково повинна проводитись профілактично та розпочинатися у перший день застосування ХТ.

2. При високо- та середньометогенній ХТ обов'язкове призначення комбінації дексаметазону з метоклопрамідом або з антагоністами серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон).

3. Для попередження гострої та відстроченої нудоти і блювання при високо- або середньометогенній ХТ призначають апрепітант (у комбінації з іншими протиблювотними препаратами).

4. Для профілактики нудоти та блювання при низькометогенній ХТ призначають дексаметазон та/або метоклопрамід.

Закреп – проявляється тривалим утрудненням дефекації, нерегулярним випорожненням, що супроводжується дискомфортом або/та болем унизу черева. Якщо закреп був у пацієнта до початку ХТ, то хіміопрепарати можуть його посилити. Найбільший ризик розвитку закрепу є у літніх людей та пацієнтів, які мало вживають рослинну їжу з багатим вмістом клітковини.

Профілактика. Добова норма рідини повинна складати не менше 8 склянок (1600 мл) при відсутності протипоказань (набряки, гіпертонія). Необхідно обмежити вживання жирів, жирного м'яса, сиру та солодощів, вживати страви з нежирної яловичини, птиці, риби, овочів, а також продукти, що містять немелені зерна злаків (наприклад, «Геркулес»). Показані щоденні помірні фізичні навантаження.

Лікування. Симптоматично призначають проносні засоби: натрію пікосульфат, лактулоза, макрогол. Як ургентний засіб можуть бути призначені очисні клізми.

Діарея найчастіше виникає у вигляді цитотоксичного ентероколіту. Причинами діареї також можуть бути загострення супутніх захворювань (хронічний анацидний гастрит або ентероколіт, дисбактеріоз після антибактеріального лікування).

Лікування здійснюється з урахуванням патогенезу діареї. Призначають препарати що пригнічують перистальтику кишечника (лоперамід). При больовому синдромі призначають анальгетики та спазмолітики (дротаверин, платифілін, метамізол натрію тощо). При діареї, яка триває більше 48 год., призначають октреотид.

При поєднанні діареї з лихоманкою призначають антибіотики та проводять інфузійну терапію з метою компенсації електролітних порушень та запобігання гіповолемії та гіповолемічного шоку. Показаннями для проведення оральної регідrataції є початкові прояви діареї та помірне (I-II ст.) зневоднення. Показання для проведення парентеральної регідrataції – тяжкі форми зневоднення (III ст.) з ознаками гіповолемічного шоку, інфекційно-токсичний шок, поєднання ексикозу (будь-якого ступеня) з тяжкою інтоксикацією, олігурія або анурія, які не зникають після першого етапу регідrataції, нестримне блювання та низька ефективність оральної регідrataції впродовж 1 доби.

Дієтичне харчування має включати висококалорійну, механічно та хімічно щадну їжу з достатньою кількістю білків та вітамінів. Заборонено вживати соки або фрукти, що сприяють бродильним процесам (наприклад, виноград, персики, абрикоси, груші, сливи). При відсутності протипоказань рекомендуються кисломолочні продукти (кефір, ацидофілін тощо), соки з чорної смородини, брусниці, чорноплідної горобини та їжа, збагачена крохмалем (наприклад, банани, рис).

7. Діагностика, профілактика та лікування токсичних флебітів та екстравазації хіміопрепаратів як ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна

Токсичні флебіти та екстравазації (вихід поза межі кров'яного русла) хіміопрепаратів (ХП) є найбільш поширеними місцевими токсичними наслідками ХТ. Токсичний флебіт обумовлений дією препарату на стінку судини зсередини, екстравазація – дією ХП на оточуючі тканини при перфорації судини.

Фактори ризику розвитку токсичного флебіту та екстравазації ХП:

- пошкодження вени в анамнезі;
- застосування катетеру неадекватної довжини та діаметру відносно обраної вени;
- властивості застосованого ХП та його взаємодія з тканинами організму;
- висока концентрація та доза ХП;
- порушення судинного тону, яке сприяє надмірній кровотечі та поширенню пошкодження;
- супутні хвороби, що впливають на судини (лімфедема, цукровий діабет, захворювання периферичних судин, синдром верхньої порожнистої вени, гіпертензія тощо);
- ампутація кінцівки, що обмежує венозний доступ;
- пізні ускладнення променевої терапії у вигляді індурації м'яких тканин;
- одночасне введення конкурентних медикаментів;
- порушення техніки введення ХП.

Токсичні флебіти зазвичай розвиваються після декількох введень одного і того ж ХП або при високій концентрації ХП в інфузійному розчині. Часті наслідки токсичного флебіту: тромбоз, obturaція просвіту судини з можливою тромбоемболією, а іноді – косметичними дефектами м'яких тканин в місці флебіту. Клінічні прояви: сильний біль за ходом вени під час введення ХП, почервоніння, набряк шкіри та м'яких тканин над веною, набряк дистальних відділів кінцівки. Найчастіше токсичні флебіти розвиваються при ХТ із застосуванням цитарабіну, вінбластину, доксорубіцину, епірубіцин, дакарбазину та вінорельбіну.

Екстравазація виникає під час в/венного введення ХП внаслідок його попадання з вени або катетера у оточуючі тканини. Наслідком екстравазації можуть бути ускладнення різного ступеня тяжкості від короткотривалих та легких (дискомфорт, гіперемія) до утворення везикул або ерозій, послаблення венозного відтоку. Якщо екстравазація сталася, то вона може тривати впродовж декількох місяців, згодом пошкоджуючи нерви, сухожилки та суглоби. При несвоєчасно розпочатому лікуванні екстравазації у подальшому може знадобитися хірургічне втручання, тобто пересадка шкіри або/навіть ампутація кінцівки. Тривалі пошкодження вени сприяють розвитку стриктур суглобів, невропатії, деформації та втраті функції органу, що може призвести навіть до загибелі пацієнта.

Ступінь ускладнень екстравазації залежить від класу ХП. Група А – це група низького ризику, включає нейтральні, запальні ХП та ірританти, які призводять до короткотривалих м'яких подразнюючих пошкоджень тканин, що зникають самостійно. Групи В та С (ексфоліанти та везиканти) відносяться до ХП високого ризику, екстравазації яких призводять до тяжчих наслідків, що супроводжуються серйозними пошкодженнями навколишніх тканин.

Розподіл цитотоксичних лікарських засобів залежно від ефекту ушкоджуючої дії

Нейтральні речовини (група А)	Речовини, що викликають запалення (група А)	Ірританти (група А)	Ексфоліанти (група В)	Везиканти (група С)
Аспарагіназа Блеоміцин Циклофосфамід Цитарабін Флударабін Іфосфамід Ритуксимаб	Етопозид Метотрексат	Етопозид	Доксорубіцин Мітоксантрон	Дакарбазин Доксорубіцин Епірубіцин Вінбластин Вінкрисдин

Клінічні ознаки екстравазації ХП з *периферичної* вени: біль різної інтенсивності, зазвичай пекучий, почервоніння, набряк, виникнення пухирців біля входу катетеру, пігментація шкіри; індурація, набряк, підтікання в місці встановлення катетеру; відсутність зворотного кровотоку через катетер; ригідність поршню шприца під час болюсного введення ХП; відсутність самостійного кровотоку під час проведення інфузії. Рання поява щільної індурації з/без ущільнення в місці введення ХП є ознакою вірогідної екстравазації. Інколи виразки з'являються через 1-2 тижні, коли відторгнення струпу оголює типову поверхню виразки, вкриту жовтуватим фібрином та оточену обідком персистуючої еритеми. Важливо відрізнити екстравазацію ХП від місцевої алергічної реакції, що найчастіше відбувається при введенні антрациклінів. Зазвичай, алергічна реакція має вигляд кропивниці або гіперемії за ходом або навколо пошкодженої вени. Вона не завжди супроводжується болем, набряком та втратою зворотного кровотоку і зникає, як правило, через 30-60 хв. після припинення введення ХП.

Клінічні ознаки екстравазації ХП з *центральної* вени: лихоманка, біль або дискомфорт у плечі та шиї, біль, печія та набряк грудної стінки, жорстокий біль в грудній клітині при диханні (токсичне пошкодження плеври), підтікання рідини з місця встановлення катетеру, некроз шкіри та розширення тіні межистіння при рентгенографії. Найсерйознішими ускладненнями є індурація та рубцювання навколо сухожилків, нервів та суглобів, вторинна інфекція та формування абсцесу, контрактура та ампутація кінцівки

Профілактика токсичних флебітів та екстравазації ХП:

- Перед початком інфузії необхідно попередити пацієнта про можливі ускладнення ХТ та повідомити, на що слід звертати увагу і в яких випадках потрібно звертатися за медичною допомогою.
- Введення ХП має здійснюватися лише у закладах спеціалізованої допомоги досвідченим та кваліфікованим персоналом.
- Застосування того чи іншого виду катетерів (периферичний або центральний венний, артеріальний, імплантована інфузійна система венозного доступу – порт) повинно відповідати місцю їх встановлення.
- Обираючи судину для встановлення катетеру, слід уникати згинів та рухливих місць. Місце встановлення катетеру не повинно містити життєво важливих структур. Перевагу слід віддавати великій інтактній вені з задовільним кровотоком (оптимально – зона передпліччя).
- Інфузійний розчин ХП повинен готуватися відповідно до правил, зазначених в інструкції для застосування ХП.
- Швидкість інфузії обирається адекватно пропускній здатності вени, загальному об'єму інфузії, особливо при одночасному введенні кількох ХП, а також відповідно рекомендаціям зазначеним в інструкції для застосування ХП.

- Якщо венозний доступ на периферичній вені недостатній або незадовільний, слід розглянути можливість встановлення центрального венозного катетеру (ЦВК) або порту.

Лікування токсичного флебіту:

- негайно зупинити введення ХП та зняти катетер;
- Оцінити місце пошкодження щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів та провести диференційну діагностику ускладнення з алергічною реакцією;
- Маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу;
- При необхідності – призначити антигістамінні лікарські засоби;
- Симптоматичне лікування місцевих проявів флебіту;
- Системно призначають антикоагулянти прямої дії,
- Симптоматичне лікування больового синдрому при відсутності протипоказань;
- Щоденний огляд місця пошкодження.

Тривалість лікування від 14 днів до 1-2 місяців.

Лікування екстравазації ХП з периферичного венозного катетеру:

- негайно зупинити введення ХП;
- Оцінити місце пошкодження судини щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів, а саме болю, відсутності чутливості;
- Шприцем повільно видалити кров та залишкову рідину з місця екстравазації, не тиснучи на місце ураження та працюючи у захисних окулярах і гумових рукавичках;
- Видалити катетер та маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу;
- Накласти стерильну серветку на місце пошкодження;
- Привести кінцівку у підвищене положення;
- При наявності пухирів на кінцівці аспірувати їх вміст стерильною голкою;
- Місцево – холодний компрес, при екстравазації ХП алкалоїдів барвінку – теплий компрес;
- Антидот до екстравазованого ХП (за наявності);
- При необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби;
- Щоденний огляд місця пошкодження

Лікування екстравазації ХП з центрального венозного катетеру (ЦВК):

- негайно зупинити інфузію ХП;
- Оцінити площу пошкодження, об'єм та властивості екстравазованого ХП, місце пошкодження та необхідний обсяг медичної допомоги;
- Залишити (не видаляти) ЦВК на місці;
- Максимально аспірувати залишкову кількість ХП та кров через ЦВК (для зменшення площі пошкодження), працюючи у захисному обладнанні;
- Призначити антидот до екстравазованого ХП (за наявності);
- При необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби;
- Обов'язково разом з анестезіологом вирішити питання щодо зміни венозного доступу;
- Щоденний огляд місця пошкодження;
- Симптоматичне лікування місцевих проявів;
- При екстравазації ХП групи А лікування розпочинається із застосування холоду (тепла – тільки для препаратів, що містять алкалоїди барвінку) по 20 хв. 4 р./день 3 дні, не допускаючи безпосереднього контакту зі шкірою; для ХП групи В за відсутності везикул – місцево аплікації диметилсульфоксиду (за наявності везикул диметилсульфоксид не застосовувати); для ХП групи С – п/шкірно навколо пошкодження ввести гіалуронідазу загальною дозою 128 ОД впродовж 14 днів.

Подальше лікування залежить від перебігу екстравазації. При ознаках інфікування зробити бактеріальний посів з рани та розпочати емпіричну протимікробну терапію. Протипоказано застосовувати вологі водні, спиртові та напівспиртові компреси, тиснучі пов'язки. Хірургічне лікування показано за наявності некрозу усієї товщі дерми з/без виразок та невгамовного болю.

Для цисплатину антидот – натрію тіосульфат (4,0 мл 10,0 % розчину в 6,0 мл води для ін'єкцій або 1,5 мл 30,0 % розчину в 8,5 мл води для ін'єкцій), який вводять навколо місця екстравазації п/шкірно або в/шкірно.

8. Діагностика та лікування синдрому лізису пухлини у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфофою Ходжкіна

Синдром лізису пухлини (СЛП) – сукупність метаболічних порушень, що розвиваються внаслідок швидкого розпаду пухлинних клітин та виходу їх метаболітів до плазми крові. Частіше СЛП виникають при великій пухлинній масі, може бути спонтанним (пухлини з великою мітотичною активністю, наприклад, лімфома Беркіта) або індукованим ХТ та променевою терапією.

Діагностика. До початку ХТ або променевої терапії, або при госпіталізації пацієнта з підозрою на спонтанний СЛП необхідно:

1. Зібрати анамнестичні дані щодо судом та порушень діурезу.
2. Визначити масу тіла пацієнта.
3. Визначити рівень K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , фосфору, сечовини, креатинину, сечової кислоти в крові.
4. Визначити рН сечі та вміст кристалів в сечовому осаді.
5. Бажано визначення рН крові та стану буферних систем.

Будь-які патологічні зміни необхідно терміново корегувати до початку ХТ.

Лікування. Має бути призначення адекватна інфузійна терапія та забезпечено достатній діурез (100,0-250,0 мл/м²/год):

1. Інфузійна терапія в об'ємі 2000-3000 (до 5000) мл/м²/д. 5,0 % розчином глюкози та 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:1–2:1. *Калій у розчині на початку інфузії не додавати!*

2. Підрахунок балансу рідини. Кількість сечі має дорівнювати введеній рідині перорально та в/венно мінус витрати через перспірацію тощо. Паралельно визначають масу тіла пацієнта двічі на добу для швидкого виявлення затримки рідини (приріст маси тіла).

3. При недостатньому сечовиділенні вводять фуросемід одноразово 1,0 мг/кг (до 10,0 мг/кг/день), при необхідності – 20,0 % розчин манітолу, допаміну 3,0-5,0 мкг/кг/хв. до отримання необхідного діурезу. При низькому значенні альбуміну вводять 10,0-20,0 % розчин альбуміну людини до ліквідації його дефіциту.

4. Якщо рН сечі < 6,5, проводиться в/венна інфузія натрію гідрокарбонату 60,0 ммоль/л інфузії (1,0 ммоль = 1,0 мл 7,5 % розчину). Щільність сечі має бути < 1010, а рН сечі слід утримувати в діапазоні 6,5-7,0, що підвищує розчинність сечової кислоти. Ці показники бажано вимірювати при кожному сечовиділенні, або принаймні кожні 3 години.

5. Для профілактики *гіперурикемії* призначається алопуринол 300 мг/м²/день у 3 прийоми та інфузійна терапія 3000 мл/м²/день. При виникненні гіперурикемії швидкість інфузії збільшити до 5000,0 мл/м²/день.

Гіперкаліємія. Якщо $K^+ < 6,0$ ммоль/л, основним заходом є стимуляція діурезу. При $K^+ > 6$ ммоль/л або є ознаки порушень на ЕКГ необхідно підготувати та перевести пацієнта до відділення гемодіалізу. В якості невідкладної терапії вводиться 5,0 % розчин глюкози + інсулін 0,3 Од/кг в/венно за 30-60 хв., що призводить до перерозподілу калію в організмі. При змінах на ЕКГ вводиться 10,0 % розчин кальцію глюконату 0,5-2,0 мл/кг + натрію гідрокарбонат 2,0 ммоль/кг в/венно дуже повільно. При $K^+ > 7$ ммоль/л або ознаках порушень на ЕКГ терміново призначається гемодіаліз. За можливості рекомендується встановити трансвенозний водій серцевого ритму.

Показання до призначення *гемодіалізу*:

- $K^+ > 7$ ммоль/л або підвищення його рівня > 6 ммоль/л при достатній інфузійній терапії та прийомі діуретиків;
- фосфор > 0,1 мг/мл (> 5,0 ммоль/л);
- виділення сечі < 50 мл/м²/год., що не корегується введенням сечогінних (фуросемід 10 мг/кг/д.) та інфузійною терапією до 200,0 мл/м²/год.;
- двостороння висока чи повна обструкція сечовивідних шляхів.

Гіпокальціємія є типовим проявом СЛП. Корекція потрібна, якщо рівень $\text{Ca}^{++} < 0,4$ ммоль/л або за наявності клінічних симптомів гіпокальціємії (судоми, позитивний симптом Труссо). Вводиться 10,0 % розчин кальцію глюконату 0,5-1,0 мг/кг в/венно дуже повільно. У зв'язку із ризиком виникнення брадикардії необхідний контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС). Бажано підключення до монітору серцевої діяльності.

Гіпомагніємія. При рівні $\text{Mg}^{++} < 0,5$ ммоль/л рекомендовано введення 25,0 % розчину магнезію сульфату 0,1-0,2 мл/кг/д. в/венно подовженою інфузією або додаючи розчин до основної інфузії.

Оліго- та анурія – кількість виділеної сечі $< 50,0$ мл/м²/год., що не корегується введенням сечогінних препаратів (фуросемід 10,0 мг/кг на добу) та інфузійною терапією до 200,0 мл/м² на годину. При підозрі на анурію проводиться УЗД нирок для виключення обструкції сечовивідних шляхів, інфільтратів в нирках, а також визначення K^+ , Ca^{++} , фосфору, сечової кислоти в сироватці крові та дослідження осаду сечі.

Подальше спостереження:

1. Огляд пацієнта проводиться декілька разів на добу. Оцінюється гемодинаміка, стан легень, наявність набряків та інше.

2. Баланс рідини підраховується кожні 6 годин, при цьому спостерігають за погодинним діурезом. Затримка сечі може бути орієнтовно визначена при позитивному балансі рідини > 200 мл/м² за 6 годин (введена рідина "+", виведена "-"). Проводиться стимуляція діурезу.

3. Визначення K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , фосфору, сечовини, креатинину, сечової кислоти, альбуміну мінімум 1 раз на добу.

II. Ускладнення хіміотерапії, які виникають рідко:

1. Гіперчутливість до препаратів

2. Шкірна токсичність

3. Панкреатити

4. Токсичні гепатити

1. Профілактика та лікування гіперчутливості до хіміопрепаратів

Антинеопластичні засоби можуть спричиняти алергічні реакції. Найбільш типовими проявами є бронхоспазм, болі в грудній клітці, висипання на шкірі та гіпотензія. Премедикація дексаметазоном та антигістамінами лікарськими засобами призначається для профілактики алергічних реакцій. У випадку розвитку алергічних реакцій важкого ступеню необхідно негайно розпочати лікування згідно з відповідними медико-технологічними документами. У випадку реакцій легкого та середнього ступеню може бути достатньою тимчасова зупинка інфузії.

2. Профілактика та лікування шкірної токсичності

Цитарабін, доксорубіцин часто спричинюють акральну еритему або так званий долонно-підшовний синдром. Лікування включає редукцію дози, збільшення інтервалу між курсами та симптоматичну терапію. Можливо призначення глюкокортикоїдів внутрішньо чи локально. Пиридоксин може також призначатися для профілактики і лікування.

3. Профілактика та лікування панкреатиту

Розвиток гострого панкреатиту можуть зумовити такі препарати як цитарабін, препарати платини, доксорубіцин. Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Токсичні гепатити

Розвиток токсичного гепатиту можуть зумовити такі препарати як доксорубіцин, цитарабін, етопозид, високодозовий метотрексат, вінкристин, гемцитабін. Під час проведення ХТ виконується лабораторний контроль печінкових проб, оскільки клінічні прояви токсичного гепатиту можуть бути відсутні. Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

III. Для профілактики та лікування злоякісного ураження кісток (в тому числі патологічних переломів) та лікування гіперкальціємії пацієнтам з лімфомами призначають лікарські засоби групи бісфосфонатів згідно з відповідними інструкціями для медичного застосування препаратів.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

А) Основна

1. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії : довідник-посібник / за ред. Ю. М. Мостового ; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова. – 18-те вид., доповнене і перероблене. – К. : Центр ДЗК, 2015. – 680 с.
2. Внутрішня медицина: poradnik лікарю загальної практики : навчальний посібник / А. С. Свінцицький, О. О. Абрагамович, П. М. Боднар та ін. ; За ред. А. С. Свінцицького. – ВСВ « Медицина», 2014. – 1272 с.
3. Внутрішня медицина: Терапія : Підручник / Н. М. Середюк, О. С. Стасишин, І. П. Вакалюк та ін. – 4-те вид., виправлене. – К. : Медицина, 2013. – 686 с.
4. Клиническая гематология: Пособие / А.Ф. Романова, Я.И. Выговская, В.Е. Логинский и др.; Под ред. А.Ф. Романовой. -К.: Медицина, 2006. - 456 с.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М. Основы внутренней медицины. Том 3. Ученик.-Киев – 2010.- 1006с.
6. Третьяк Н.М. Гематология: Навчальний посібник. - К.: Зовнішня торгівля, 2005. - 240 с.

Б)Додаткова

1. Стуклов Н. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. / Н. Стуклов, В. Альпидовский, П. Огурцов. – МИА. 2013. – 264
2. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу», 2014.
3. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика і лікування лімфом», 2012.
4. Болезни системы крови /С.А.Гусева, В.П.Вознюк, М.Д. Бальшин.- К.:Логос, 2001.-542с.
5. Лекції з гематології / П.М. Перехрестенко, Л.М. Ісакова, Н.М. Третьяк, Д.А. Лисенко, С.В. Бондарчук. – К.: Нора-прінт, 2005. – 128 с.
6. Невідкладна медична допомога: Навч. посібник / К.М.Амосова, Б.Г.Безродний, О.А.Бур'янов, Б.М.Венцківський та ін.; За ред. Ф.С.Глумчера, В.Ф.Москаленка. – К.: Медицина, 2006. – 632 с.
7. Внутрішня медицина. У 3 т. Т. 2 /А.С.Свінцицький, Л.Ф.Конопльова, Ю.І.Фещенко та ін.; За ред. проф. К.М. Амосової. – К.: Медицина, 2009. – 1088 с.

Методичні матеріали кафедри

1. В.Д.Сиволап та співробітники. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів Навчально-методичний посібник для самостійної роботи студентів.- Запоріжжя. – 2016 -189 с
2. Сиволап В.Д. та співроб. - .Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів. - Навчально-методичний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів з дисципліни «Внутрішня медицина». – Запоріжжя. – 2010. – 243 с.

Накази МОЗ України, національні та міжнародні рекомендації

1. Наказ МОЗ України № 647 від 30.06.2010 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія".
2. Наказ МОЗ України від 08 жовтня 2013 № 866 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна".

3. Наказ МОЗ України від 4 листопада 2014 № 808 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Хронічний лімфоїдний лейкоз".
4. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 710 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Множинна мієлома".
5. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 711 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Хронічний мієлоїдний лейкоз".
6. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 709 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Залізодефіцитна анемія".

Інтернет – ресурси

www\moz.gov.ua

www\testcentr.org.ua

www\zsmu.zp.ua

<http://youalib.com>

www\booksmed.com/cardiologiya

**ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ
ОСНОВНИХ ХВОРОБ КРОВІ ТА КРОВОТВОРНИХ ОРГАНІВ**

навчально-методичний посібник до практичних занять та самостійної
роботи студентів з навчальної дисципліни «Внутрішня медицина»
змістовий модуль 4

Здано в набір 28.03.2010 Підписано до друку 6.04.2010

Папір офсетний. Друк - різнограф

Тираж 300. Замовлення № 262

Видавництво ЗДМУ

69035. м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26