

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

“Затверджено”
на методичній нараді
кафедри педіатрії №1
І медичного факультету

Завідувач кафедри
_____ професор О.В.Тяжка
“ _____ ” _____ 2009р.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
для самостійної роботи студентів при підготовці
до практичного (семінарського заняття)

Навчальна дисципліна	Педіатрія
Модуль №	4
Змістовний модуль	10
Тема заняття	Гемобластози у дітей.
Курс	5
Факультет	Медичний № 1

1. Актуальність теми: Злоякісні пухлини кровотворної та лімфатичної систем являються однією з найважливіших проблем сучасної медицини у зв'язку з тенденцією до підвищення захворюваності дитячого та дорослого населення. Лейкози серед злоякісних пухлин у дітей займають перше місце. Актуальність теми обумовлена, також, недосконалістю терапії гемобластозів на сучасному етапі.

2. Конкретні цілі

- Знати основні ланки патогенезу лейкозів та лімфом;
- класифікувати гострі лейкози згідно морфологічних, цитохімічних та імунофенотипичних критеріїв; знати класифікацію лімфом.
- трактувати виявлені симптоми і синдроми, результати лабораторних та інструментальних досліджень у хворих на гострий та хронічний лейкози, лімфоми;
- складати план лікування дітям з різними варіантами гострих та хронічних лейкозів та лімфом.

3. Базові знання:

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Нормальна анатомія	Знання анатомічних особливостей органів кровотворної та лімфатичної систем: а) розміщення та властивості лімфатичних вузлів, селезінки, тимусу у дітей різного віку; б) особливості будови і розміщення кісткового мозку у дітей різного віку.
2. Нормальна фізіологія	Знання фізіологічних особливостей кровотворної системи: а) периферичної крові; б) кісткового мозку; в) лімфатичної системи; г) нормальної гемограми; Д) нормальної мієлограми у дітей.
3. Біологія та генетика	Значення генетичних факторів для розвитку патології кровотворної системи
4. Основи догляду за дітьми	Догляд за дитиною, хворою на гемобластози, в фазі нейтропенії, на фоні терапії.
5. Гістологія та ембріологія	Знання особливостей ембріонального кровотворення,

	лімфатичної системи; морфології клітин периферичної крові, кісткового мозку, особливостей вікової будови лімфатичних вузлів.
6. Пропедевтична терапія та педіатрія	Знання відповідних методик обстеження дитини із захворюваннями кровотворної системи.

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

4.1. Основні терміни до теми.

Термін	Визначення
Гемобластози	Злоякісні пухлини кровотворної та лімфатичної систем.
Проліферативний (гіперпалстичний) синдром	Клінічні прояви пухлинного росту – збільшення периферичних груп лімфатичних вузлів, збільшення печінки, селезінки, пухлинні утворення в різних органах та тканинах
Ремісія	Зникнення клінічних проявів захворювання, нормалізація показників крові та кісткового мозку.

4.2. Теоретичні питання до заняття

1. Гострий лейкоз: визначення, причини виникнення, патогенез розвитку.
2. Класифікація гострих лейкемій. Їх зв'язок зі схемою кровотворення.
3. Клініка гострого лейкозу, основні синдроми різних варіантів лейкемій.
4. Діагностичні критерії гострих лейкозів.
5. Диференціальний діагноз гострого лейкозу.
6. Принципи лікування гострих лейкозів.
7. Клініко-лабораторні критерії хронічного мієлоїдного лейкозу, сучасні принципи лікування.
8. Класифікація лімфом.
9. Клініко-діагностичні критерії лімфоми Ходжкіна (лімфогранулематозу).
10. Визначення клінічної стадії лімфоми Ходжкіна.
11. Клініко-діагностичні критерії неходжкінських лімфом.
12. Диференціальний діагноз злоякісних лімфом з лімфаденітами різної етіології.
13. Принципи лікування різних видів лімфом.

4. Зміст заняття

Гемобластози у дітей.

Гемобластози – злоякісні пухлини кровотворної та лімфатичної системи з вогнищами екстрамедулярного та екстралімфоїдного метастазування.

Етіологія

Серед етіологічних чинників, що сприяють розвитку пухлинного процесу у дітей, мають місце вірусна теорія, ендogenous канцерогенезу, радіаційного впливу, генетична та клонова теорії. Дисбаланс проліферації та диференціації бластних клітин кісткового мозку, який виникає в одній клітині, призводить до накопичення клону лейкозних клітин, які розповсюджуються гематогенним та лімфогенним шляхом в різні органи та тканини.

Патогенез

Згідно клонової теорії лейкози виникають з однієї клітини, в якій під впливом канцерогенних факторів виникає мутація і накопичення пухлинної маси спочатку в кістковому мозкові, потім гематогенним шляхом виникає розповсюдження в різні органи та тканини. Внаслідок пухлинної прогресії пригнічуються еритропоез, тромбоцитопоез та лейкопоез, виникають анемічний, геморагічний та проліферативний синдроми. В динаміці захворювання, у випадку пухлинної прогресії, виникає резистентний до терапії клон лейкемічних клітин.

ФАБ-класифікація гострих лейкозів у дітей (Франція, Америка, Британія)

Лімфоїдні варіанти:

L1 - В- і Т-лінійний тип (мікроформи бластних клітин становлять більше ніж 90%);

L2 - В- і Т-лінійний тип (мезоформи бластних клітин становлять більше ніж 50%);

L3 – В-лінійний тип лімфоми Беркитта (великі клітини з вакуолями в цитоплазмі)

Мієлоїдні варіанти:

M0 – мієлобластний з мінімальним диференціюванням;

M1 – мієлобластний без визрівання;

M2 – мієлобластний з визріванням;

M3 – промієлоцитарний;

M4 – мієло-моноцитарний;

M5 – моноцитарний;

M6 – еритромієлоз (еритроцитарний);

M7 – мегакаріобластний (мегакаріоцитарний)

Цитохімічні маркери бластних клітин:

позитивна реакція на мієлопероксидазу, на ліпіди (с суданом чорним В) в мієлоїдних клітинах, крупногранулярна реакція на глікоген в лімфоїдних клітинах.

Імунологічні варіанти гострої лімфобластної лейкемії

Варіант	Маркери	Цитогенетика
Ранній пре-В	CD10, CD19, Ig, S Ig	t(4;11)
Загальний ГЛЛ	CD10, CD19, Clg, S Ig	t(9;22)
Пре-В	CD10, CD19, Clg, S Ig	t(9;22), t(4;11); t(1;19)
В	CD7, cCD3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)
Пре-Т	CD7, cCD3	14q 11
Т	CD1, CD3, CD4, CD7, CD8	7q 34

Клініка гострого лейкозу.

Основними синдромами гострого лейкозу являються проліферативний (гіпер пластичний), анемічний, геморагічний та інтоксикаційний.

Проліферативний синдром виникає внаслідок пухлинного росту спочатку в кістковому мозкові, а потім гематогенного метастазування в різні органи та тканини. Раннім симптомом у дітей є осалгія та артралгія, генералізоване збільшення лімфатичних вузлів, для Т-клітинних формах характерне збільшення тимусу, гепатолієнальний синдром, пухлинні утворення в області плоских кісток – ребер, черепа; ураження центральної нервової системи (нейролейкоз), збільшення слинних або слюзових залоз, легень, статевих органів, нирок, шкіри та ін..

Анемічний синдром виникає внаслідок заміни кісткового мозку пухлиною і пригнічення нормального гемопоезу, іноді ще можливою крововтратою. Клінічні прояви – блідість шкіри та слизових, слабкість, тахікардія, систолічний шум, запаморочення.

Геморагічний синдром – наявність різної вираженості геморагічного висипу на шкірі – петехій, екхімозів, екстравазатів, крововиливів, кровотечі із слизових оболонок – носові, маткові, ясеневі, кишкові та ін.

Інтоксикаційний синдром – лихоманка, зниження апетиту, в'ялість, обумовлені інфекційними факторами, пухлинним розпадом та ін.

Хронічний мієлолейкоз – пухлина кровотворної тканини, морфологічним субстратом якої являються переважно дозріваючі та зрілі гранулоцити. Виділяють дорослу та ювенільну форми хронічного мієлолейкозу. Ювенільний тип за останніми даними ВООЗ відносять до МДС (мієло-диспластичних синдромів). Він зустрічається у дітей молодшого віку, характеризується наявністю анемічного, геморагічного, проліферативного та інтоксикаційного синдромів, іноді має місце алергічний висип. В аналізі крові нормохромна анемія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз із зсувом до промієлоцитів, іноді мієлобластів, прискорена ШОЕ. В культурі клітин визначається високий вміст фетального гемоглобіну.

Дорослий тип тривало перебігає субклінічно, іноді збільшення селезінки або гіперлейкоцитоз виявляються при плановому обстеженні. В період акселерації у дитини відмічається слабкість, блідість, збільшення розмірів живота, виражена спленомегалія, іноді збільшення лімфатичних вузлів. В аналізі крові – нормохромна анемія, гіперлейкоцитоз із зсувом до мієлобластів, еозинофільно-базофільна асоціація (помірне підвищення кількості еозинофілів та базофілів), прискорена ШОЕ. У кістковому мозкові виражена мієлоїдна реакція. При цитохімічному дослідженні знижена активність лужної фосфатази; при хромосомному дослідженні виявляється Ph-хромосома (філадельфійська). Лікування проводять хіміопрепаратами (бусульфан, мієлосан, гідрооксисечовина, глівек (імаїніб), інтерферон, іноді трансплантацію аlogenного кісткового мозку. У випадку розвитку бластного кризу (іноді трактують як трансформацію в гострий лейкоз) лікування проводять за протоколами лікування гострих лейкемій.

Клініка лімфоми Ходжкіна (лімфогранулематозу), хвороби Пальтауфа-Штернберга.

В клінічній картині найчастіше відмічається збільшення лімфатичних вузлів. Лімфатичні вузли щільно-еластичної консистенції, неболісні, не спаяні між собою та з оточуючими тканинами. Прогресування процесу веде до злучення між ними, утворюючи пакети. Іноді процес починається із збільшення лімфатичних вузлів середостіння. Тривалий час захворювання перебігає безсимптомно. В процесі розповсюдженості пухлинного росту виникають симптоми інтоксикації (стадія В) – лихоманка, підвищена пітливість, шкіряний свербіж, втрата маси тіла, прискорення ШОЕ.

Клінічні стадії лімфоми Ходжкіна:

- I- збільшення однієї або двох суміжних груп лімфатичних вузлів
 - II – збільшення двох або більше груп лімфатичних вузлів по один бік діафрагми
 - III – збільшення лімфатичних вузлів по обидві боки діафрагми
 - IV – включення в процес нелімфоїдних органів.
- Стадії позначаються, також, буквами А (при відсутності симптомів інтоксикації) або В (симптоми інтоксикації наявні).

Клініка неходжкінських лімфом.

Захворювання тривалий час може протікати безсимптомно. Головним симптомом є звичайно безболісне збільшення лімфатичних вузлів. Клінічні прояви обумовлені локалізацією патологічного пухлинного росту. При локалізації в брюшній порожнині виникають переміжні болі в животі, збільшення розмірів живота, може розвинути кишкова непрохідність. Якщо локалізація в середостінні – ознаки дихальної недостатності, кашель, ураження кільця Пірогова-Вальдейєра – гнусавість голосу, утруднення при ковтанні та ін.

Діагноз

У хворого гемобластозом необхідно провести такий комплекс обстежень:

- Фізикальне обстеження органів та систем.
- Загальний розгорнутий аналіз крові.
- Обов'язковими діагностичними заходами є пункція кісткового мозку з наступним цитологічним, цитохімічним, імуноцитологічним і цитогенетичним/молекулярно-генетичним дослідженням лейкемічних (бластних) клітин. Паралельно морфологічні дослідження проводяться, також, на бластних клітинах периферичної крові. Діагноз гострого лейкозу правомісний при наявності 25-30% і більше бластних клітин в мієлограмі.

У дітей з неходжкінськими лімфомами наявність більше 5% пухлинних клітин в кістковому мозкові свідчить про лейкемізацію пухлинного процесу.

- У дітей з лімфомаю необхідна біопсія лімфатичного вузла з патоморфологічним, цитологічним, цитохімічним, імуноцитологічним дослідженням клітин пухлини.
- Аналіз спинно-мозкової рідини – при гострому лейкозі для визначення наявності ураження ЦНС та групи ризику; при лімфомах – для визначення стадії у випадку неходжкінських лімфомах. Обов'язковим є цитологічне вивчення клітин в центрифугаті ліквору.
- ЕКГ, сонографія з визначенням скорочувальної функції міокарду
- ЕЕГ
- Біохімічне дослідження крові для оцінки функції нирок, печінки ; при підозрі на лімфому – дослідження ЛДГ (лактатдегідрогенази), сечовини.
- Коагулологічні тести
- Дослідження на інфекції (віруси гепатитів В, С, та інших, ЦМВ, віруси герпесу, бактеріологічне обстеження).
- огляд очного дна;
- УЗД нирок
- КТ органів грудної та черевної порожнини , при необхідності КТ головного мозку.

Ургентної допомоги під час встановлення діагнозу можуть потребувати хворі на Т-клітинний лейкоз або неходжкінську лімфому внаслідок розвитку синдрому ВПВ або трахеокомпресії. При великій пухлинній масі клінічну проблему навіть до початку специфічного лікування може становити синдром клітинного лізису з наступним розвитком гіперурикемії та ниркової недостатності.

Діагноз гострого лейкозу встановлюється у випадку наявності в аналізах крові нормохромної, гіпорегенераторної анемії, тромбоцитопенії, лейкоцитозу з наявністю у випадку класичної картини в лейкоцитарній формулі бластних клітин, лейкемічного провалу, прискореної ШОЕ. В

мієлограмі – наявність більше 25-30% бластних клітин. Варіант гострого лейкозу встановлюється після цитохімічного, імунофенотипового та цитогенетичного дослідження бластних клітин.

Діагноз лімфоми Ходжкіна підтверджується наявністю в лімфатичних вузлах клітин Березовського-Штернберга-Ріда. Для гемограми характерний нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом вліво, помірна еозинофілія, абсолютна лімфопенія, прискорена ШОЕ.

Діагноз неходжкінських лімфом встановлюється при морфологічному дослідженні уражених лімфатичних вузлів або інших уражених тканин. Після підтвердження діагнозу проводять терапевтичне стадіювання патологічного процесу – обстеження всіх груп лімфатичних вузлів, вивчення неврологічного статусу, яччок, здійснення загального аналізу крові, дослідження кісткового мозку (проводять декілька пункційних біопсій, в деяких випадках трепанобіопсія), дослідження ліквору, а також імунофенотипового, цитогенетичного дослідження.

Лікування хворих на гострий лімфобластний лейкоз

Лікування гострого лейкозу направлено на максимальне знищення (ерадикацію) лейкозних клітин. Прикладом лікування гострого лімфобластного лейкозу є протокол BFM.

Лікування проводять згідно протоколу I, протоколу M, протоколу II.

Лікувальний протокол складається з індукції - Протокол I, консолідації - Протокол M та реіндукції - Протокол II (за основу лікувального протоколу прийняті оригінальний протокол ALL-BFM-2000).

Група ризику визначається вираженістю гіперпластичного синдрому, наявності ініціально ураження ЦНС, наявності несприятливих хромосомних аномалій t(9;22) і t(4;11), відсутності гематологічної ремісії на 33-й день лікування згідно протоколу I.

Лікування пацієнтів групи високого ризику передбачає виконання інтенсивних елементів (блоків) хіміотерапії у якості консолідації/реіндукції ремісії (блоки HR1, HR2 і HR3 – загалом 3 або 6 блоків в залежності від варіанту протокольної схеми). Обов'язковим елементом лікувального протоколу є підтримуюча терапія на протязі 2-х років – прийом меркаптопурина щоденно, метотрексату раз на тиждень.

Деяким групам пацієнтів (при T-клітинному лейкозі, при нейролейкемії, високій групі ризику) проводиться профілактичне опромінення головного мозку у дозах 12-24 Гр.

Контроль відповіді на лікування здійснюється шляхом регулярних пункцій кісткового мозку, вивчення картини ліквору в динаміці, оцінки клінічних проявів. При ліквідації усіх проявів проліферативного синдрому, відсутності лейкоемічних клітин у лікворі та при наявності < 5% бластних клітин у пунктаті кісткового мозку констатується ремісія захворювання. Якість ремісії можна контролювати шляхом вивчення мінімальної

резидуальної хвороби молекулярно-генетичним або імуноцитологічним методами.

Лікування хвороби Ходжкіна (лімфогранулематозу) проводять згідно протоколів.

Лікування лімфогранулематозу включає комбінацію поліхіміотерапії з опроміненням ініціально уражених регіонів. Найбільш ефективними для дітей та одночасно найменш небезпечними з точки зору віддалених наслідків є схеми OEPA/ OPRA (онковін, етопозид, преднізолон, адриабластин, прокарбазин) і COPP (циклофосфан, онковін, прокарбазин, преднізолон) необхідна кількість яких обумовлена стадією захворювання і врахуванням ступеню ураження нелімфоїдних органів з послідуочим опроміненням зони уражених хворобою регіонів.

Диспансерне спостереження первинно уражених зон здійснюється кожні три місяці на протязі перших двох років після закінчення лікування, кожні 6 місяців на 3-му і 4-му році, а потім – при виникненні підозри на рецидив захворювання.

Лікування неходжкінських лімфом проводять з використанням поліхіміотерапії. Лікування дітей з лімфобластною неходжкінською лімфомою повинно здійснюватись за схемою лікування гострого лімфобластного лейкозу.

Лікування дітей з В-клітинними лімфомами передбачає повторні короткі курси поліхіміотерапії з включенням середньо/високодозованого метотрексату і високодозового цитозару згідно протоколу.

Хворим з крупноклітинними лімфомами проводиться блокова терапія у обсязі, що відповідає стадії захворювання (див. рекомендовану літературу). Обов'язковим елементом лікування дітей з неходжкінськими лімфомами є профілактика або (у випадку ініціального ураження) лікування ЦНС-захворювання шляхом інтратекальних введень цитостатичних препаратів.

6. Матеріали для самоконтролю:

Тести:

1. У хлопчика 8 років на шиї батьки помітили збільшений лімфатичний вузол, безболісний. В аналізі кров виявлений нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом вліво, помірна еозинофілія, абсолютна лімфопенія, прискорена ШОЕ. Який діагноз є найбільш вірогідним?

А. Туберкульоз

В. Токсоплазмоз

С. Реактивний лімфаденіт

Д. Лімфома Ходжкіна (лімфогранулематоз)

2. У дівчинки 15 років в аналізі крові виявлено збільшення кількості лейкоцитів до $25 \cdot 10^9$ /л, зсув вліво до промієлоцитів, 8% еозинофілів, 3%

базофілів, помірну анемію, збільшення ШОЕ. Про яке захворювання можна думати у даному випадку?

- A. Запальна реакція
- B. Хронічний мієлоїдний лейкоз
- C. Лейкемоїдна реакція
- D. Інфекційний мононуклеоз

3. Дівчина 6 років почала скаржитися на біль у грудинній кості. Дещо бліда, лімфатичні вузли всіх груп збільшені до 1X1 см, печінка, селезінка не збільшені, на шкірі кінцівок поодинокі геморагії. В аналізі крові лейкоцитів $3,2 \cdot 10^9$ /л, лімфоцитів 94%, ШОЕ – 30 мм/год. Про яке захворювання можна думати у даному випадку?

- A. Перихондрит грудини
- B. Міокардит
- C. Гострий лейкоз
- D. Остеомієліт

4. При якій стадії лімфоми Ходжкіна (лімфогранулематозу) в кістковому мозкові виявляються клітини Березовського-Штернберга-Ріда?

- A. I
- B. II
- C. III
- D. IV

5. Діагноз гематологічної ремісії при гострому лейкозі встановлюється при наявності в кістковому мозкові:

- A. Менше 30 % бластів
- B. Менше 10% бластів
- C. Менше 5% бластів
- D. Відсутності бластів в препараті

Відповіді: 1D, 2B, 3C, 4D, 5C

Задачі:

1. **Задача №1** Дитина 3 років поступила в дитячий стаціонар зі скаргами на невелику кількість геморагій на ногах, знижений апетит, підвищення температури тіла. Дитина захворіла 3 тижні тому, коли стала менш активною, зблідла, іноді скаржилася на біль у ніжках.

Під час огляду стан дитини тяжкий, спостерігається виражена блідість, в'ялість, на шкірі гомілок помірна кількість петехій. Лімфатичні вузли в усіх групах розміром 1,0 x 1,5 см, у легенях вислуховується пуерильне дихання, тони серця достатньо звучні, над верхівкою — ніжний систолічний шум. Живіт дещо збільшений в об'ємі, печінка пальпується на 3 см нижче від краю ребрової дуги за l.medioclavicularis dextra, селезінка на рівні пупка, щільна. Менінгіальних симптомів не виявлено. В аналізі крові: еритроцитів— $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін — 103 г/л, кофьоровий показник — 0,87, лейкоцитів $13 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитів — $23 \cdot 10^9$ /л, бластів — 49 %, сегментоядерних нейтрофілів — 14 % , лімфоцитів — 37 % , ШОЕ — 25 мм/год. У мієлограмі: 84 % бластів, реакція на глікоген у бластах у гранулярній формі, на мієлопероксидазу реакція негативна.

1. Яке захворювання найбільш імовірно у дитині? Обґрунтуйте його.
2. Який варіант захворювання у даному випадку?

Задача №2 У дитини 4 років у березні з'явилося збільшення лімфатичних вузлів на шиї праворуч. За місцем проживання лікували тепловими процедурами, УВЧ, розцінюючи збільшення лімфатичних вузлів як шийний лімфаденіт. Ефекту не було. У грудні того самого року у зв'язку з відсутністю ефекту дитину перевели в обласну лікарню, де після біопсії одного більшого лімфатичного вузла у препараті виявили клітини Березовського—Штернберга—Ріда.

1. Який ймовірний діагноз?
2. Яка етіологія захворювання та прогноз?

Відповіді на задачі

1. *1. Гострий лімфобластний лейкоз.*

Інтоксикаційний синдром (блідість, в'ялість, знижений апетит), геморагічний синдром (петехії на ногах), лімфопроліферативний синдром (збільшені лімфовузлі, печінка, селезінка), осалгії, лабораторні дані: анемія нормохромна, I ступеня важкості, тромбоцитопенія, лейкоцитоз за рахунок лімфоцитів і бластних форм (49%), прискорення ШОЕ, 84% бластних клітин у мієлограмі.

Варіант лімфобластний (реакція на глікоген у бластах у гранулярній формі, реакція на мієлопероксидазу негативна).

2. *2. Лімфогрануломатоз (Лімфома Ходжкіна).*

Етіологія – поєднання екзогенних та ендогенних факторів, включаючи генетичну схильність, загальну реактивність, гормональні впливи на лімфоїдну тканину, вплив тривалої антигенної стимуляції або імуносупресивних факторів. Встановлено зв'язок хвороби і антигенами HLA. Прогноз залежить від стадії патологічного процесу, при стадіях I та II-A можливе повне одужання, при III, IV стадіях – у 96% хворих можлива тривалість життя 5 років.

7. Рекомендована література

Основна література:

1. Дитячі хвороби / За ред. В.М. Сидельникова, В.В. Бережного.-К.: Здоров'я, 1999.-С. 483-497, 545-549.
2. Майданник В.Г. Педиатрія. — Харків: Фолио, 2004. – С. 474-506, 600-619
3. Педиатрія: Навч. посібник / О.В. Тяжка, О.П.Вінницька, Т.І. Лутай, та ін.: За ред. проф. О.В. Тяжкої.-К.: Медицина, 2005.-С. 294-301.
4. Педиатрія / За ред. О.В.Тяжкої.- Вінниця.: Нова книга,2009.-С. 317-377.

Додаткова література:

1. Шабалов Н.П. Детские болезни. — СПб. и др.: Питер, 2001.- С. 635-670, 716-720.