**ЛЕКЦІЇ З КУРСУ**

**“ЛАБОРАТОРНА ТА ТЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ”**

**ЛЕКЦІЯ 1**

**Тема:** Специфіка роботи клініко-діагностичної лабораторії (КДЛ).

**План**

1. Основні підрозділи клініко-діагностичної лабораторії (КДЛ).
2. Правила техніки безпеки та охорони праці під час роботи в КДЛ.
3. Обов’язки медичного лаборанта.
4. Вихначення поняття “клінічні лабораторні дослідження”
5. Обсяг робіт в клініко-діагностичної лабораторії.
6. Лаборанти повинні вміти (перелік питань).

**СПЕЦИФІКА РОБОТИ В КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІЙ ЛАБОРА­ТОРІЇ**

Сучасна багатопрофільна клініко-діагностична лабораторія у своїй структурі має такі основні підрозділи: гематологічний (дослі­дження крові), загальноклінічний (дослідження сечі, шлункового вмі­сту, дуоденального вмісту, харкотиння, калу, цереброспінальної, сероз­ної рідин, виділень із статевих органів та ін.), серологічний, ци­то­хіміч­ний і цитологічний, біохі­мічний, бактеріологічний, імуно­ло­гічний.

КДЛ повинна бути розташована окремо від інших приміщень, мати два виходи (основні та допоміжні приміщення). Серед допоміж­них – препараторська, для миття посуду, місце для зберігання реак­тивів.

Лабораторія повинна мати нормативне освітлення. Світильники розташовують над лабораторними столами, лабораторію обладнують припливно-витяжною венти­ляцією, витяжними шафами.

Під час роботи в КДЛ необхідно строго дотримувати правил тех­ніки безпеки та охорони праці.

***Правила техніки безпеки та охорони праці***

Лаборант в обов’язковому порядку повинен користуватися за­со­бами індивідуаль­ного захисту (гумові рукавиці, фартухи, халати, ша­почки, захисні окуляри, маски).

На робочому місці повинні перебувати тільки необхідні для ви­конання даного дослідження реактиви, обладнання, прилади і т. д.

Концентровані кислоти необхідно зберігати у товстостінному скляному посуді з притертими скляними корками у витяжній шафі.

Всі роботи з леткими кислотами, легкозаймистими речовинами сдід проводити лише у витяжній шафі. При розведенні концентро­ва­них кислот, кислоту лити у воду, а не навпаки.

При роботі з реактивами використовувати піпетки з гумовими грушами або спе­ціальні відсмоктувачі.

Відпрацьовані кислоти слід нейтралізувати, розвести їх і тільки тоді утилізувати.

Легкозаймисті речовини не можна нагрівати на відкритому вог­ні. Для цього необ­хідно використовувати водяну баню з закритим електричним підігрівом.

Всі електроприлади повинні бути заземлені. Заземлення переві­ряють один раз на рік з видачею сертифікату. Працювати можна лише зі справною апаратурою, яка заві­рена Держстандартом України.

У лабораторії повинен бути протипожежний інвентар: вогнегас­ники, ящики з за­собами пожежогасіння.

Лаборант повинен постійно пам’ятати про ймовірність зара­жен­ня при роботі з інфікованим матеріалом. Тому слід працювати в за­хис­­ному одязі.

Відпрацьований матеріал, використаний посуд, поверхню лабо­ра­торного столу та приміщення дезінфікують розчинами хлораміну, хлорного вапна, фенолу, перекису водню та ін. За порушення правил безпеки лаборант несе адміністративну і кримі­нальну відпові­даль­ність.

У приміщенні лабораторії забороняється їсти і курити.

Медичний лаборант повинен організувати свою роботу так, щоб домогтись високої продуктивності праці з раціональними затратами сил і засобів.

Обов’язки лаборанта клініко-діагностичної лабораторії складні та різно­сторонні Він є помічником лікаря-лаборанта і підпорядко­ваний безпо­середньо завідувачу лабораторії.

*Обов’язки медичного лаборанта*

1. Забезпечувати санітарно-протиепідемічний режим у КДЛ.

2. Обладнувати робоче місце.

3. Виготовляти реактиви, дезінфікуючі розчини, знешкоджувати від­працьова­ний матеріал, мити лабораторний посуд і проводити сте­рилізацію.

4. Брати матеріал для лабораторних досліджень.

5. Проводити основні види досліджень та вміти їх інтерпре­тувати.

6. Організовувати процес роботи шляхом групування однотип­них досліджень, виконувати їх у суворій послідовності, раціонально використовувати свій ро­бочий час.

7. Працювати з сучасною лабораторною апаратурою.

8. Дотримуватися правил техніки безпеки під час роботи в КДЛ.

9. Вести затверджену документацію та звітність.

10. Надавати першу медичну допомогу при нещасних випадках.

*Лаборанти повинні бути поінформовані з таких питань:*

1. Досягнення медицини.

2. Нові методи лабораторної діагностики.

3. Нові чинні накази МОЗ України та обласного управління охо­рони здоров’я.

4. Екологічний і санітарно-епідеміологічний стан регіону, країни.

***Клінічні лабораторні дослідження*** *–* це комплекс лаборатор­них досліджень, які застосовують лікарі для діагностики, верифікації діагнозу, прогнозу захворювань, спостереження за перебігом захво­рю­вань і лікування.

У клініко-діагностичній лабораторії необхідно мати окреме приміщення для про­ведення таких робіт:

* реєстрація і прийом біоматеріалу;
* взяття крові з пальця;
* дослідження показників крові;
* загальноклінічне дослідження (сечі, шлункового вмісту, дуо­де­нального вміс­ту, харкотиння, цереброспінальної рідини, сероз­ної рідини, виділень зі стате­вих органів);
* мікроскопічне дослідження біоматеріалу;
* забарвлення препаратів;
* виготовлення реактивів;
* миття посуду і дезінфекція відпрацьованого матеріалу. Робочі місця мають бути забезпечені всім необхідним для проведення від­повід­них робіт.

***Лаборанти повинні вміти:***

* + обладнати робоче місце для дослідження крові;
  + виготовляти реактиви і дезінфекційні розчини;
  + проводити дезінфекцію лабораторного посуду до і після дослі­дження крові;
  + дотримуватися правил профілактики СНІДу, сироваткового гепатиту під час гематологічних досліджень;
  + визначати ШОЕ, кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, роз­раховувати колірний показник і середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, виготовляти мазки крові, фіксувати і забарвлю­вати їх, підраховувати лейкоцитарну формулу;
  + визначати осмотичну резистентність еритроцитів, гемато­крит­ну величину;
  + визначати час зсідання крові та тривалість кровотечі;
  + визначати групу крові, резус-фактор, індивідуальну суміс­ність, резус-антитіла;
  + проводити запис результатів досліджень у бланк аналізів і реєстраційний журнал;
  + проводити основні види досліджень та вміти їх інтерпре­ту­вати [7].

**ЛЕКЦІЯ 2**

**Тема:** Загальна і цитологічна діагностика залізо-дефіцитної анемії.

План

1. Захворюваність на ЗДА.
2. Розвиток дефіциту заліза та причини ЗДА.
3. Прояви ЗДА.
4. Критерії лабораторної діагностики ЗДА

***ПРИЧИНИ ЗДА:***

***1. Хронічна крововтрата***

*1.1.* *Гіперполіменорея.* У жінок за наявності ЗДА, необхідно проводити ретельне розпитування про менструальні кровотечі (регулярність, тривалість, кількість крові втрачається при цьому тощо). Під гіперполіменореєю розуміють стан, за якого тривалість місячних становить понад 5 днів, а виділення крові зі згустками – понад одну добу при загальній тривалості циклу менше 26 днів.

У середньому, при нормальних місячних утрачається 30 мл крові, що від­по­відає втраті 15 мг заліза. Критичною межею виникнення дефіциту заліза вва­жають обсяг щомісячних крововтрат, який становить 40-60 мл (20-30 мг заліза). При крововтраті більше 60 мл “повільно, але вірно” розвивається дефіцит за­ліза. Тим часом, багато жінок не вважають крововтрату в означених обсягах над­мірною і не звертаються до лікаря. Тим часом формується латентний дефі­цит заліза, який з часом може перейти в клінічну картину залізодефіцитної анемії.

*1.2. Хронічні кровотечі із травного тракту є* найчастішою при­чиною виникнення залізодефіцитної анемії у чоловіків.

При виявленні хронічної крововтрати проводиться ретельне обстеження травного тракту “від верху до низу”. При цьому виключаються:

- захворювання ротової порожнини (стоматит, гінгівіт);

- хвороби стравоходу (рефлюкс-езофагіт, ерозивний езофагіт, рак);

- кила стравохідного отвору діафрагми;

- варикозне розширення вен стравоходу і кардіального відділу шлунка (при цирозі печінки й інших формах портальної гіпертензії);

- захворювання шлунка (виразкова хвороба, ерозії, рак);

- захворювання кишечника (доброякісні і злоякісні пухлини, неспеци­фічний виразковий коліт, дивертикул Меккеля, термінальний ілеїт — хвороба Крона, геморой тощо).

*1.3. Анкілостомідоз:* глистова інвазія анкілостомою (“кровоголовкою”) неминуче приведе до розвитку залізодефіциту, анемії. Доросла особа, що пара­зитує у проксимальному відділі тонкої кишки, живе до 5-6 років і харчується кров’ю, споживає близько 0,3 мл крові за добу. Хвороба відома також під наз­вою “недокрів’я рудокопів”. Доведена можливість проникнення личинок анкі­лостоми через неушкоджену шкіру.

При цьому спостерігають сильно виражену сверблячку і явища локаль­ного дерматиту. У період міграції личинок спостерігають еозінофілію, еозіно­фільні інфільтрати в легенях. Для діагностики цього захворювання найважли­вішим методом є виявлення яєць анкілостоми в калових масах.

*1.4. Носові кровотечі* є причиною розвитку ЗДА, головним чином, у хворих із геморагічними діатезами.

*1.5. Донорство.* У 12% чоловіків і в 40% жінок нерегламентоване не­контро­льоване донорство призводить до прихованого дефіциту заліза, а іноді – головним чином, у жінок-донорів із багаторічним стажем – провокує розвиток залізодефіцитної анемії. При крововтраті обсягом 500 мл крові втрачається близько 250 мг заліза. Потреба в залізі у регулярних донорів складає 3-4 мг на добу у чоловіків і 4-5 мг у жінок. Безкоштовний обід за талоном, який у нас одержують донори, не може компенсувати втрату заліза і інших мікроеле­ментів, білків тощо, тому після кожної участі у донорстві треба щонайменше 7-10 днів приймати препарати заліза. Жінки не повинні здавати кров частіше, ніж 2 рази на рік.

***2.******Порушення всмоктування заліза***

Залізо, що надходить із їжею, знаходиться переважно у тривалентній формі, і тільки після переходу його в двовалентне всмоктується в дванад­ця­типалій кишці і проксимальних відділах тонкої кишки. Чинники, що відіграють значну роль при всмоктуванні заліза є наступними: соляна кислота шлункового соку; сік дванадцятипалої кишки; вітамін С; швидкість проходження харчової кашки по тонкій кишці, де відбувається всмоктування; потреба в залізі, оскіль­ки, в організмі, бідному залізом, його всмоктується більше, ніж в орга­нізмі, який насичений залізом.

***3. Підвищена потреба в залізі***

*3.1.*У жінок різке підвищення потреби в залізі спостерігається в період вагітності. “Два життя в одній жінці” – писав про цей період римський лікар. Після пологів і при лактації також необхідна підвищена кількість заліза (табл.1). Заощадження заліза за рахунок припинення менструацій не компенсує цих утрат. Якщо потреба в залізі в І-му триместрі вагітності близька до норми, то в ІІ-му вона складає до 3 мг у добу, а в ІІІ-му — 3,5—4,0 мг у добу.

Чим більше було у жінки вагітностей і пологів, тим менші інтервали між пологами, тим швидше виникає у неї ЗДА.

Навіть при нормальному рівні гемоглобіну вагітні жінки в II и ІІІ триместрах повинні одержувати 30 мг медикаментозного заліза щодоби, а якщо до вагітності був прихований дефіцит заліза, то — 50-120 мг.

*3.2. Період статевого дозрівання* нерідко супроводжується розвитком ЗДА (анемії підлітків, ювенільний хлороз). ЗДА у підлітків пов’язана з поси­леним ростом та збільшенням маси тіла. У дівчат у формуванні дефіциту заліза відіграють патогенетичну роль поява менструальних крововтрат, підвищення естрогенного фону, неправильне харчування у зв’язку з бажанням схуднути тощо.

Звичайно, серед підлітків із ЗДА досить багато і таких, у кого втрачається кров через травний тракт (обстеження його є обов’язковим). Велике значення має дефіцит заліза як спадщина періоду новонародженості. Для хлорозу харак­терним є значне зниження рівня сироваткового заліза. Ця форма анемії, що уражає винятково молодих дівчат у пубертатному віці, у даний час спосте­рігається набагато рідше, ніж раніше. Переважають прицьому симптоми за­галь­ної стомлюваності і підвищеної потреби у сні. Сюди приєднуються загальні прояви анемії — серцебиття, задишка при перенапрузі, шум у вухах, мерзля­куватість, схильність до непритомних станів.

*3.3. Заняття спортом* у деяких випадках можуть сприяти виникненню дефіциту заліза. Мають значення підвищена потреба в залізі при великих фізичних навантаженнях, особливо в поєднанні з недостатнім харчуванням, зростання м’язової маси (кількості міоглобіна), збільшення втрати заліза з по­том, зниження утилізації заліза в кишечнику при тривалих перевантаженнях. Дослі­дження показали, що в лижників тиждень інтенсивних тренувань (по 50-60 км пробігу в день) призводить до достовірного зниження концентрації гемо­глобіну і помітної мобілізації заліза з депо. У зв’язку з означеним, спорт­сменам у період інтенсивних тренувань рекомендується двотижневий профілак­тичний прийом препаратів заліза.

***4. Недостатнє надходження заліза із їжею***

ЗДА може розвиватися внаслідок недостатнього надходження заліза з харчовими продуктами. Подібні порушення можуть спостерігатись у осіб із низьким соціально-екомічним рівнем життя, вегетаріанців, у хворих із пси­хічною депресією. Виникнення аліментарної (нутритивної) ЗДА можливо у суво­рих вегетаріанців, коли в їжі цілком відсутнє гемове залізо. Особливо шкідливо при цьому і часте споживання міцного чаю. Одноманітна молочна дієта, якою могли лікуватися багато років підряд хворі на виразкову хворобу, іноді сприяла анемізації цих хворих. Анемія у немовлят і маленьких дітей при вживанні козячого молока є прототипом ***аліментарної*** ЗДА [7, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 21, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 35].

Розвиток дефіциту заліза відображає прогресуюче використання і збід­нення його депо, а також порушення функції залізозалежних ензимів, білків, рецеп­торів тощо. Послідовне формування та розвитку дефіциту заліза можна умовно представити у вигляді трьох послідовних стадій.

*Перша стадія*, збіднення депо заліза є самою ранньою і може бути діа­гно­стована на підставі зменшення показників запасних фондів заліза за нор­мальних значень концентрації заліза в сироватці та гемоглобіну, підвищення параметрів абсорбції цього металу в кишечнику (за даними радіологічних досліджень).

*Друга* *стадія,* яку називають “залізодефіцитом без анемії” характери­зується значним зниженням або відсутністю заліза в депо, низьким його вмі­стом у плазмі, зменшенням насичення трансферина залізом за нормальних пара­метрів концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів в периферичній крові.

*Третя* *стадія* розвитку залізодефіцита характеризується найсуттєвішими порушеннями параметрів заліза у крові та наявністю гіпохромної мікроцитарної анемії [21,35].

***ПРОЯВИ ЗДА***

Прояви залізодефіцитної анемії складаються із загальних симптомів ане­мії, які зумовлені гемічною гіпоксією, ознак тканинного дефіциту заліза (сиде­ропенічного синдрому) та метаболічних порушень (синдром ендогенної мета­болічної інтоксикації [7, 8, 9, 26, 33, 38, 39, 40, 41, 42, 44].

***Загальні симптоми анемії*** *—* запаморочення, слабкість, головний біль (частіше у вечірній час), задишка, відчуття серцебиття, схиль­ність до непри­томностей, особливо в задушливих помешканнях, іноді миготіння “мушок” перед очима (як наслідок невисокого рівня артеріального тиску), часто спосте­рігається помірне підви­щення температури, нерідко турбує сонливість вдень і погане заси­нання вночі. Іноді відзначається відчуття важкості в епігастральній ділянціживота, погіршення апетиту, диспептичні симптоми, нудота, метео­ризм, закрепи або схильність до діареї. Внаслідок поганого кровопостачання шкіри хворі гіперчутливі до холоду.

Визнається негативний вплив анемії на психіку людини. хворим на ЗДА є властиві дратівливість, знервованість, плаксивість, зниження пам’яті й уваги [14, 15, 16, 17].

***Сидеропенічний синдром.***Оскільки. залізо входить до складу багатьох ферментів (цитохромів, пероксидаз, сукцинатдегідрогенази тощо), то його дефі­цит викликає зниження активності означених ферментів та розлад нормального перебігу метаболічних процесів у організмі. Сидеропенія, що виникає у хворих на ЗДА, сприяє розвитку різноманітних симптомів.

***1. Зміни м’язевого апарату.*** Нестача міоглобіна і дихальних ферментів у м’язах збільшує м’язову слабість і швидку стомлю­ваність (звідси і назва “бліда неміч”). У дітей і підлітків наявність ЗДА супроводжується затримкою росту і фі­зичного розвитку. Внаслідок ослаблення м’язевого апарату сфінктерів з’явля­ються імперативні позиви на сечовипускання, неможливість утримувати сечу при сміху, кашлі, а у дівчаток спостерігають нічне нетримання сечі (енурез) [28, 29].

***2. Зміни шкіри та її придатків.*** При дефіциті заліза шкіра суха і лу­щиться, стає в’ялою, схожою на пергамент, на ній легко утворюються тріщини. Виникають тріщини анального отвору, зустрічаються тріщини в куточках рота, на долонях тощо.

Волосся внаслідок дефіциту заліза стає тьмяним і “січеться”, рано сивіє і посилено випадає.

У 20–25% хворих на ЗДА відзначають зміни нігтів: потоншення, ламкість, поперечна посмугованість, іноді ложкоподібна увігнутість (койло­ніхія). Койлоніхія є ознакою тривалого та глибокого дефіциту заліза [32, 34].

***3. Зміни слизових оболонок травного тракту.*** При огляді ротової поро­жнини у 10-15% хворих зустрічаються тріщини у куточках рота, “заїди”, ерозії (ангулярний стоматит). Спостерігається підвищена схильність до пара­донтозу і карієсу. Глосит у хворих на ЗДА буває рідко (біля 10% випадків). Інколи хворі скаржаться на відчуття розпирання в язиці, його щеміння, почервоніння кінчика язика, а у подальшому розвивається атрофія сосочків – це ознака глоситу (10% випадків).

***4. Зміни сприймання запахів.*** У частини хворих виникає пристрасть до незвичайних запахів: бензину, гасу, газетного паперу, мазуту, ацетону, лаків, гута­ліну, нафталіну, сирої землі після дощу і, навіть, запаху нових гумових галош. Така пристрасть не завжди є безболісною для хворого [35, 36].

***5. Зміни сприймання смаку*** найчастіше зустрічаються у дітей і підлітків і виражаються в нескоримому бажанні до поїдання чого-небудь не- або мало­їстівного: землі (геофагія), крейди, зубного порошку, вугілля, глини, піску, льоду (пагофагія), крохмалю (амілофагія), сирого тіста, фаршу, крупів, Нерідко у хворих з’являється просте прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми, як правило, швидко зникають після призначення прийому препаратів заліза [37, 38].

***6. Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх*** дихальних шляхів. Дефіцит заліза супроводжується розвитком хронічного атрофічного риніту, атро­фічного фарингіту, схильністю до розвитку хронічного атрофічного тра­хеїту та бронхіту [41, 42, 44].

***7. Зміни системи імунітету.*** Дефіцит заліза негативно відбивається на функціонуванні імунокомпетентної системи і ряду захисних чинників організму. У хворих на ЗДА знижується рівень лізоцима, В-лізинів, компле­мента, деяких імуноглобулінів. Порушується фагоцитарна активність нейтро­філів і клітинний імунітет (спостерігається зниження кількості Т-В лімфоцитів). Означені порушення сприяють високій інфекційній захворю­ваності хворих на ЗДА.

*Синдром ендогенної метаболічної інтоксикації* виникає у хворих на ЗДА внаслідок тривалого порушення метаболічних процесів. Внаслідок анемічної гіпоксії та сидеропенії в тканинах відбувається розбалансування синтезу, депонування, вивільнення та інактивації таких фізіологічно активних сполук, як молекули середньої маси, молочна і піровиноградна кислота, гістамін, серо­тонін, гепарин, виникає розбалансування перебігу процесу енергетичного обмі­ну, вторинні порушення метаболізму мікроелементів тощо, що негативно відбивається на функціональному стані тканин, органів і систем організму [7].

Проявами синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА, є швидка втомлюваність, слабкість, розлади терморегуляції, порушення сма­ку і нюху, психоемоційні розлади тощо [7].

Основні критерії лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії наво­димо в табл.2.

Таблиця 2

Основні критерії лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Лабораторний показник | Норма | Зміни при ЗДА |
| 1. | Морфологічні зміни еритроцитів | нормоцити – 68%  мікроцити – 15,2%  макроцити – 16,8% | мікроцитоз у поєд­нанні з анізоцитозом, пойкілоцитозом |
| 2. | Колірний показник | 0,86-1,05 | гіпохромія  показник менше 0,86 |
| 3. | Рівень гемоглобіну | жінки – не менше 120 г/л  чоловіки – не менше 130г/л | зниження |
| **4.** | МСН (Середній вміст гемоглобіну в еритроциті) | 27-31 пг | менше 27 пг |
| **5.** | МСНС (середня концентраця гемоглобіну в еритроциті) | 33 – 37% | менше 33% |
| **6.** | МСV  (середній об’єм еритроцитів) | 80-100 фл | зменшений |
| **7.** | Середній діаметр еритроцитів | 7,55±0,009 мкм | зменшений |

**ЛЕКЦІЯ 3**

**Тема:** Загальна і цитологічна діагностика В12 дефіцитної анемії.

План

1. Обмін вітаміну В12 в організмі людини та його участь у важливих біохімічних реакціях.
2. Причини нестачі вітаміну В12.
3. Прояви В12 дефіцитної анемії (перніціозної або анемії Аддісона-Бірмера).
4. Попередження В12 ДА.

**Мегалобластні анемії**

В основі розвитку мегалобластної анемії лежить порушення проліферації та дозрівання еритрокаріоцитів через розлади синтезу РНК з появою в кіст­ковому мозку великої кількості їх попередників мегалобластів. Причиною мегалобластної анемії може бути нестача в організмі вітаміну В12 або фолієвої кислоти.

***Анемія від нестачі вітаміну В12(В12ДА перніціозна або анемія Аддісона-Бірмера)***

Причиною дефіциту вітаміну В12 найчастіше є хронічний атрофічний гастрит типу А і резекція шлунка – через нестачу гастромукопротеїну (внут­рішній чинник Касла), а також хвороби печінки, гельмінтози (особливо широкий стьожак), новотвори [1, 8, 9, 13-15, 21, 28, 29, 30, 36, 37, 38].

Вітамін В12 (зовнішній чинник) потрапляє в організм людини з про­дуктами тваринного походження (м’ясо, печінка, молоко, сир, яйця), бо рос­лини його не синтезують. У шлунку вітамін В12 з’єднується з гастромуко­протеїном, який запобігає його руйнуванню, і з допомогою якого він рецеп­торноопосередкованим шляхом потрапляє в ентероцити тонкої кишки. В крові носієм вітаміну В12 є транскобаламін. Резерв вітаміну В12 в організмі складає 3-5 мг (переважно в печінці), і його може вистачитина кілька років*,* бо добова потреба в ньому складає лише 3-7 мкг.

*Причини нестачі вітаміну В12*

|  |
| --- |
| *1. Недостатнє надходження в організм* |
| 1.1. Вегетаріанство. |
| 1.2. Порушення синтезу гастромукопротеїну: хронічний гастрит типу А (атрофічний), рак шлунка, поліпи шлунка, після резекції шлунка. |
| 1.3. Нестача всмоктування в кишках: сліпа петля, поширена резекція кишки, хвороба Крона, природжене порушення всмоктування, порушення функції підшлункової залози (хронічний панкреатит), гельмінтози. |
| *2. Порушення транспортування та депонування.* |
| 2.1. Хронічний гепатит, цироз печінки. |
| 2.2. Нестача транскобаламіну II. |

Вітамін В12 бере участь у низці важливих біохімічних реакцій:

- метилкобаламін є незамінним кофактором у перетворенні гомоцистеїну до метіоніну. При нестачі вітаміну В12 ця реакція порушується, що призводить до фолатної недостатності в тканинах і, як результат, до розладів синтезу ДНК. Це спричиняє порушення дозрівання еритрокаріоцитів і збільшення кількості клітин незавершеної диференціації – мегалобластів і мегалоцитів у кістковому мозку;

- при дефіциті кобаламіну зменшуєтесь продукція метіоніну, що грає певну роль в ураженні нервової системи (метіонін потрібний для продукції холіну і холіновмісних фосфоліпідів);

- при нестачі кобаламіну синтезуються й інкорпоруються в ліпіди ней­ронів нефізіологічні жирні кислоти, що проявляється неврологічною симп­то­матикою ураження задніх та бічних стовпів спинного мозку [21].

Поряд з анемічним синдромом для нестачі вітаміну В12 характерними є такі прояви:

• *зміни слизових*, зокрема *атрофічний глосит Гунтера –* червоний, гладкий, блискучий (“лакований”) язик, що часто супроводжується болем і/або пекучими відчуттями (пощипування), а також порушенням смаку;

*• субіктеричність склер;*

*• збільшення селезінки (спленомегалія),*

• *фунікулярний мієлоз*(ураження білої речовини задніх та бічних стовпів спинного мозку) та дегенеративні зміни периферичних нервів із порушенням позиційної та вібраційної чутливості, атаксією, парестезіями (відчуття онімін­ня, поколювання, повзання мурашок), спастичним парапарезом, слабкістю в ногах, втратою пропріоцептивної чутливості (хитка хода, відчуття втрати опори під ногами);

• *психо-неврологічні розлади*(дратівливість, складність виконання про­стих математичних функцій).

При лабораторному обстеженні рівень гемоглобіну знижений, показники середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та колірний показник підвищені (гіперхромія), анізоцитоз, макро- та мегалоцитоз, у цитоплазмі еритроцитів – тільця Жоллі та кільця Кебота, тромбоцитопенія та лейкопенія легкого ступеня, гіперсегментація ядер лейкоцитів, “синій кістковий мозок” (фото 3, 4).

*Попередження В12 ДА*

При перніціозній анемії, після резекції шлунка та у разі деяких інших хвороб профілактичне лікування вітаміном В12 (200 мкг 1 р./2 місяці) про­водиться пожиттєво. Вживання препаратів вітаміну В12 всередину застосовують лише у випадках недостатнього його надходження з харчами (вегетаріанство, надмірна потреба).

**ЛЕКЦІЯ 4**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика фолієво ДА.

***Анемія від нестачі фолієвої кислоти (фолієво ДА)***

Дефіцит фолієвої кислоти може виникати при багатьох хворобах та ста­нах. Імовірність розвитку анемії від нестачі фолієвої кислоти є високою передусім у випадках надмірної в ній потреби – період вагітності, лактації, у хво­рих на гемолітичну анемію.

*Причини нестачі фолієвої кислоти*

1. Недостатнє надходження та порушення всмоктування (голодування, виго­довування дітей козячим молоком, целіакія, спру, дивертикули та резекція тонкої кишки);

2. Надмірна потреба (вагітність, посилений ріст, лактація, гемолітична анемія).

3. Надмірні втрати (тривалий гемодіаліз).

4. Комбіновані: вживання протисудомних препаратів, оральних контра­цептивів, антиметаболітів, алкоголізм, хвороби печінки (хронічний гепатит, цироз) та підшлункової залози.

Добова потреба в фолієвій кислоті складає 100 мкг (звичайна дієта мі­стить 300-800 мкг). Депо фолієвої кислоти, переважно в печінці складає 5-10 мг.

*Розвиток* мегалобластної анемії при дефіциті фолієвої кислоти пов’я­заний з тим, що вона бере участь разом з ціанокобаламіном в синтезі глютамінової кислоти, пуринових і пірамідинових основ, необхідних для утво­рення ДНК [26, 1, 8, 9, 13, 14, 15].

*Прояви.* Частіше хворіють особи молодого віку, вагітні жінки. В проявах захворювання переважають симптоми макроцитарної анемії: типові ознаки анемії, блідість шкіри з легкою субіктеричністю, збільшення селезінки.

Атрофічні зміни на слизовій оболонці язика відсутні або незначні.

Неврологічна симптоматика відсутня.

При фолієводефіцитній анемії зміни крові і кісткового мозку такі ж як при ціанокобаламін-дефіцитній анемії [28].

*Попередження.* Всі хворі з дефіцитом фолієвої кислоти повинні знахо­дитись на диспансерному обліку. З профілактичною метою їм призначають 1 мг/добу фолієвої кислоти. Таку ж профілактичну дозу призначають під час вагітності і лактації [30].

**ЛЕКЦІЯ 5**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика ензимопатій.

**Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені змінами мембрани еритроцитів**

***Спадковий сфероцитоз***

Сфероцитоз (хвороба Мінковського-Шоффара) – аутосомнодомінантне захворювання, пов’язане з дефектом білка спектрина мембрани еритроцитів.

*Розвиток.* Дефектна мембрана стає проникливою для іонів натрію, в ери­троцитах накопичується вода. Еритроцити стають сферичними, втрачають вла­стивість деформуватися під час проходження в вузьких місцях кровотоку. Такі еритроцити частково елімінуються, частково пошкоджуються в селезінці.

Тому тривалість їх життя складає в середньому 8-15 днів (норма 100-120 днів).

*Прояви* захворювання зумовлені підвищеним внутріклітинним руйну­ванням еритроцитів. Розвивається характерна тріада клінічних ознак:

* анемія;
* жовтяниця;
* спленомегалія.

Характерними для спадкового сфероцитозу є конституційні деформації скелета (вежовий череп, високе піднебіння), аномалія очей, зубів, отосклероз та ін. [8, 9, 30].

Анемія звичайно проявляється в підлітковому віці, іноді у дорослих. При обстеженні родичів можна виявити ознаки ГА. Важчий перебіг анемії спо­стерігається в ранньому дитячому віці.

Жовтяниця та анемія зумовлює лимонно-жовте забарвлення шкіри у хворих. Сеча темного кольору (кольору пива) внаслідок посиленого утворення уробіліногену та виділення його з сечею. Кал набуває темно-коричневого за­барвлення. Селезінка на 1-3 см виступає з-під краю реберної дуги. Перебіг захво­рювання часто ускладнюється жовчнокам’яною хворобою внаслідок посиленого виділення білірубіна жовчю.

Характерна форма еритроцитів при цьому захворюванні. В крові пере­важають еритроцити – еритроцити меншого діаметра, шароподібної форми, без центрального просвітлення. Кількість ретикулоцитів підвищується (фото 5).

Основним і єдино ефективним методом лікування спадкового сферо­цитозу є спленектомія. В результаті цієї операції видаляється орган, в якому руйнуються сфероцити. Після спленектомії хворі стають практично здоровими.

**Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені змінами активності ферментів (ензимопатії)**

*Причини.* При цьому захворюванні дефект одного з ферментів, які беруть участь в гліколізі, пентозофосфатному циклі або системі глютатіона, успад­ковується по рецесивному типу. Описано біля 20 різних ферментативних ано­малій, з яких найчастіше зустрічається дефіцит глюкозо-6-фосфат­дегідро­генази.

*Розвиток* ГА при дефекті ферментів гліколіза пов’язаний з порушенням утворення АТФ в еритроцитах. Життєздатність таких еритроцитів знижена, змінюється їх іонний склад і вони швидко руйнуються макрофагами печінки і селезінки.

Дефект активності ферментів пентозофосфатного циклу або системи глютатіона викликає зміни ліпідів мембрани, яка стає нездатною протидіяти окислювачам. Після вживання деяких лікарських засобів, зокрема, сульфа­ніламідних, антималярійних препаратів, вживання в їжу бобів фава (фавізм), такі еритроцити швидко гемолізуються переважно в судинному руслі.

*Прояви.* Після вживання лікарських препаратів або бобів розвивається клінічна картина гострого внутрішньосудинного гемолізу: гемолітичний криз, гемоглобінурія, геморагічний синдром внаслідок тромбоцитоненії та порушен­ня зсідання крові (ДВЗК – синдром) [8, 30].

В периферичній крові морфологія еритроцитів різноманітна: може спо­стерігатися макроцитоз, овалоцитоз, анізопойкілоцитоз, іноді і поліхромазія або базофільна пунктація еритроцитів. Кількість ретикулоцитів збільшується.

*Попередження.* З метою профілактики гемолітичних кризів хворі не повинні вживати сульфаніламідних препаратів, протималярійних ліків, похід­них ізонікотинової кислоти.

Для профілактики та ранньої діагностики хвороби проводять молеку­ляр­но-генетичні дослідження та обстежують членів родини.

**ЛЕКЦІЯ 6**

**Тема:** Загальна і цитологічна діагностика гемоглобінопатій.

**Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені порушенням синтезу гемоглобіна**

***Гемоглобінопатії***

Гемоглобінопатії – неоднорідна за своєю природою група спадкових хвороб, спричинених аномаліями будови гемоглобіну [1, 8, 9, 13–15, 36–42].

Строма еритроцитів складається з гемоглобіну, до якого входить залізо­вмісна небілкова група – гем та білкова – глобін, який побудований з двох α- та двох не-α-ланцюгів. Звичайно синтез ланцюгів глобіну є збалансованим, тобто кількість α- та не-α-ланцюгів є однаковою. Гемоглобін дорослої людини на 95-98% складається з гемоглобіну А (НвА), що має два α- і два β-ланцюги, на 2-2,5% – з НвА2, що містить два α- і два δ-ланцюги, та на 0,1-2% – з фетального гемоглобіну HbF, побудованого з двох α- і двох γ-ланцюгів.

Розрізняють якісні та кількісні гемоглобінопатії:

• якісні – глобін має змінену будову через заміну однієї або багатьох амі­нокислот у його молекулі (серпастоклітинна анемія);

• кількісні – будова α- і β-ланцюгів є правильною, але їх співвідношення є порушеним (таласемія) [21, 36, 37, 38].

***Серпастоклітинна анемія***

Причиною хвороби (гемоглобінопатія S) є зміна структури гемоглобіну – в β-ланцюгу шосте положення замість глютамінової кислоти займає валін (HbS). Це призводить до зниження (≈ в 100 разів) розчинності гемоглобіну, що віддав кисень, через його полімеризацію з утворенням гелю в стромі ери­троцитів. Еритроцити набувають серпастої форми та швидко руйнуються. Серпастоклітинна анемія є найпоширенішою в т.з. “малярійній” смузі (Цент­ральна Африка та Азія).

Хвороба може проявлятися вже через кілька місяців після народження дитини. Її перебіг має хронічно-рецидивний характер з розвитком гемолітичних кризів. Гемолітична анемія розвивається лише у гомозиготних за HbS (S:S) осіб. У гетерозигот клінічні прояви можуть виникати лише в умовах тривалої і важкої гіпоксії (дихальна та серцева недостатність, перебування у високогір’ї).

Перебіг хвороби нерідко ускладнюють артеріальні тромбози та трофічні зміни на шкірі гомілок.

Стигми дизембріогенезу (високий непропорційний зріст, короткий тулуб, видовжені кінцівки, вежоподібний череп, інфантилізм) є ознакою гіперре­генераторної анемії. З часом, як прояв гемохроматозу, в хворих розвиваються фіброзні зміни печінки, селезінки, міокарда та порушення їх функцій.

***Таласемія***

Таласемія (анемія морського узбережжя) – група спадкових анемій, спричинених порушенням синтезу одного або кількох ланцюгів глобіну. Патологічно змінені молекули глобіну легко денатуруються та призводять до гемолізу. Таласемія зустрічається переважно в районі Середземного моря. Роз­діляють α- та β-таласемію, а також таласемію з стуктурними змінами гемоглобіну.

Причиною β-таласемії є зменшення синтезу β-ланцюгів гемоглобіну. Розрізняють малу (гетерозиготну) і велику (гомозиготну) β-таласемію.

*Гомозиготна β-таласемія* (хвороба Кулі) характеризується тим, що β-ланцюги глобіну взагалі не продукуються, a рівень HbF підвищується. Перші ознаки хвороби проявляються в немовлят відставанням у фізичному розвитку та аномаліями скелету: монголоїдні риси обличчя, потовщення губчастого шару кісток черепа. Анемія має гіпохромний та мікросфероцитний характер, зустрічаються мішеневидні еритроцити (фото 6), а осмотична резистентність еритроцитів є зниженою.

**ЛЕКЦІЯ 7**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика апластичних анемій.

**Апластична анемія (АА)**

АА характеризується глибоким пригніченням кістковомозкового крово­тво­рення, зниженням проліферації та затримкою дозрівання кістковомозкових елементів з розвитком панцитопенії, яка зумовлює основні симптоми захво­рювання. Захворюваність на есенціальну АА складає 3-6 випадків на 1 млн. популяції [30, 28, 29, 32, 21, 33, 36, 38–41, 42, 44].

*Причини* АА різноманітні і до кінця ще не вивчені, в 50% випадків при­чина захворювання невідома. Розрізняють вроджені та набуті форми.

Набуті апластичні анемії можуть спричинятися:

• *йонізуючою радіацією*(доза понад 1,5 Гр);

• *токсичними речовинами:*бензин, пестициди, феноли;

• *ліками:*цитостатичні, нестероїдні протизапальні, антибіотики (хлорам­фенікол), протисудомні, препарати золота;

• *вірусами:*гепатитів В і С, цитомегаловірус, вірус Епстайна-Барра, парво­вірус В**19;**

• *автоімунними хворобами:*системний червоний вовчак, ревма­тоїд­ний артрит, хвороби “трансплантат проти господаря”;

• *нестачею ЕРО:* хронічна ниркова недостатність;

• *зниженням чутливості рецепторів клітин еритроцитарного ряду до ЕРО:*анемія хронічної хвороби;

• *надлишком цитокінів – інгібіторів кровотворення:* неопластичні хвороби.

*Розвиток* АА пов’язаний з патологією поліпотентної гемопоетичної стов­бу­рової клітини, недостатність якої викликає порушення процесів пролі­ферації і диференціації всіх ростків кісткового мозку.

Крім дефекту стовбурової клітини в патогенезі АА важливу роль відіграє порушення строми, яка створює мікрооточення стовбуровим клітинам і індукує їх проліферацію та диференціацію. Вважають, що патогенетичні фактори одно­часно впливають на кровотворні клітини і строму.

При АА спостерігається порушення метаболізму кровотворних клітин, в першу чергу обміну нуклеотидів. Кровотворні клітини не можуть засвоювати різні гемопоетичні речовини, які необхідні в процесах їх диференціації і про­ліферації (ціанокобаламін, залізо, гемопоетини). Їх рівень в сироватці крові хворих АА підвищений. Спостерігається відкладання заліза в печінці, селезінці, кістковому мозку та інших органах.

В розвитку захворювання важливу роль відіграють ендокринні, імунні механізми, генетичні зміни, які створюють умови для розвитку аплазії крово­творення під впливом різних причин.

Деякі наукові дослідження вказують на вплив селезінки в розвитку АА, яка при цьому захворюванні пригнічує кровотворення [30,8].

Серед апластичних анемій розрізняють 2 підгрупи: імунну та неімунну форми.

При імунній формі АА спостерігається порушення клітинного і гумораль­ного імунітета: блокування Т-лімфоцитами диференціації стовбурових клітин, вироблення антитіл проти елементів периферичної крові та кісткового мозку. Можливий також гаптеновий механізм порушення гемопоеза.

*Прояви.* Для АА характерні:

* симптоми гіпоксії (задишка, серцебиття, загальна слабкість, голово­кру­жіння);
* кровоточивість (носові кровотечі з ясен, маткові, шлунково-кишкові, ниркові та інші кровотечі);
* інфекційні ускладнення.

Захворювання розвивається поступового, в деяких випадках – гостро, з поя­вою вище перелічених симптомів.

При огляді хворих спостерігається блідість шкіри, геморагічні висипання на шкірі та слизових оболонках. Периферичні лімфовузли, печінка, селезінка не збільшені.

Картина крові при АА характеризується панцитопенією:

* анемією, частіше нормохромною;
* ретикулоцитопенією;
* тромбоцитопенією;
* гранулоцитопенією з відносним лімфоцитозом.

ШОЕ прискорена. В комплексній терапії АА важливу роль відіграє ТСК.

Своєчасна ТСК дозволяє вилікувати 50-85% хворих. Найкращі резуль­тати від трансплантації є у хворих віком до 30 років, а після 50 років вона мало­ефективна, передусім через високий ризик ускладнень. При лікуванні лише антилімфоцитарним глобуліном без алотрансплантації кісткового мозку п’яти­річне виживання пацієнтів складає 30-40%. При застосуванні лише симпто­матичної терапії виживання до року становить менше, ніж 20%.

При повній аплазії кровотворення прогноз несприятливий.

Деякі вчені розглядають АА як передлейкозний стан [8].

**ЛЕКЦІЯ 8**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика гострих лейкозів.

**План**

1. Причини, прояви гострих лейкозів.
2. Цитологічне, цитохімічне дослідження периферичної крові та стернального пунктату у пацієнтів з гострим лейкозом.
3. Імунофенотипування в діагностиці гострих лейкозів, значення для прогнозу хвороби.

**1. Причини, прояви гострих лейкозів.**

Гострий лейкоз (ГЛ) – злоякісна пухлина з первинною локалізацією в кістковому мозку, патоморфологічним субстратом якої є бласти: клітини, відповідні родоначальним елементам одного з ростків кровотворення [1, 8, 9, 11, 15, 18, 21, 30, 38–42, 44].

*Епідеміологія.* Одну третину всіх гемобластозів (Г) складає гострий лей­коз (ГЛ). ГЛЛ є найпоширенішим онкологічним захворюванням в дитячому віці. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Всі дослідження відмічають 2 піка захворюваності: в віці 3-4 і 60-69 років.

До цього часу ГЛ залишаються фатальними захворюваннями. Проте своєчасна діагностика і раціональна сучасна терапія дозволяють суттєво подов­жити життя хворого, а дітей навіть повністю вилікувати [26, 27, 28, 30].

*Причини.* Загальноприйнятим є поліетіологічне походження ГЛ. Епіде­міологічні дослідження виявили, що в сім’ях, де виявлений ГЛ, ризик захворіти на ГЛ підвищується в 3-4 рази. Значення генетичних факторів в розвитку ГЛ підтверджується збільшенням захворюваності ГЛ при деяких генетичних ано­маліях (хвороба Дауна, синдром Клайнфельтера та ін.). При наявності ГЛ у одного з монозиготних близнят імовірність захворювання іншого складає 25%. Вважається, що генетичні фактори викликають схильність до розвитку лейкоза, який потім реалізується під впливом променевих або хімічних факторів. Підвищена мутаційна здатність може викликатися спадковою нестабільністю генетичного апарату під впливом онкогенних факторів.

Причиною мутації кровотворної клітини може бути вплив іонізуючої радіації. Доказано збільшення кількості ГЛ після атомного вибуху в Японії. Так, частота ГЛЛ серед осіб, які знаходилися на віддалі до 1,5 км від епіцентра вибуху, в 45 раз була вищою, ніж серед тих, хто знаходився за межами цієї зони. Не викликає сумніву розвиток вторинного лейкозу після променевої тера­пії. На основі отриманих даних обмежені в медицині призначення рентген­діагностичних процедур, обмежено використання променевої терапії у неонко­логічних хворих. Деякі вчені доказують роль в розвитку ГЛ деяких лікарських засобів (бутадіон, левоміцетин, цитостатичні препарати), а також значення контактів з певними хімічними речовинами: лаками, фарбами, пестицидами, бензолом.

В багатьох дослідженнях обговорюється вірусна теорія. Так, в 1982 р. був виділений ретровірус від хворого Т-клітинним лейкозом – людський Т-клітинний вірус І-HTLV-І.

Вірус з допомогою реверсивної транскриптази сприяє входженню вірус­ного генома в ДНК – клітину господаря. Клітина отримує нову генетичну інфор­мацію та безперервно проліферує без диференціювання. У більшості хво­рих ГЛ цитогенетичні дослідження виявляють зміни хромосомного апарата.

Таким чином, один із лейкозогенних агентів (вірус, іонізуюча радіація, хімічна речовина), можливо, при нестабільностіі генетичного апарату викликає мутацію гемопоетичної клітини 1-го, 2-го або 3 класа, яка викликає утворення пухлинного клона [42, 44].

*Прояви ГЛ.* Клінічна симптоматика ГЛ залежить від пригнічення нор­мального кровотворення та позакістковомозковими проявами. Абсолютно патогномонічних симптомів початкового періоду ГЛ немає.

*Варіанти початку ГЛ.* Можна виділити наступні варіанти ГЛ:

* *гострий початок* захворювання – спостерігається у ½ хворих. Харак­теризується високою температурою тіла, слабкістю, інтоксикацією, болями в суглобах, болі в горлі при ковтанні, болі в животі. Такий початок захворювання може діагностуватися як грип, ангіна, ревматизм, ГРВЗ, при болях в животі можуть підозрювати гострий апендицит, в зв’язку з високою температурою тіла хворі попадають в інфекційну лікарню. При гострому початку захворювання діагноз ГЛ, звичайно, виставляється через 2-3 тижні після появи перших симптомів;
* *початок захворювання* з вираженим геморагічним синдромом – спостерігається у 10% хворих і характеризується профузними кровотечами різ­ної локалізації (носовими, шлунково-кишковими, церебральними та ін.);
* *повільний початок* – спостерігається у 35% випадків. Характе­ризу­ється розвитком неспецифічних симптомів: наростає слабкість, прогресує зниження працездатності, болі в кістках, м’язах, суглобах, незначне збільшення лімфатичних вузлів, помірні геморагічні прояви на шкірі (“синяки”). При повільному початку захворювання діагноз ГЛ виставляється звичайно через 4-6 тижнів. Вирішальну роль при цьому відіграє дослідження периферичної крові та стернального пунктату;
* *безсимптомний початок* (скритий перебіг) – спостерігається у 5% пацієнтів. Загальний стан хворих не порушений, самопочуття задовільне. При об’єктивному дослідженні, як правило, значних змін не знаходять. Інколи у деяких випадках можна виявити незначне збільшення печінки та селезінки. Захворювання виявляється при випадковому дослідженні периферичної крові (при заповненні санаторно-курортної карти, проходженні медичного огляду, при оформленні на роботу і т.д.).

*Стадія розгорнутих клінічних проявів*

Стадія розгорнутої клінічної картини гострого лейкоза розвивається внаслідок інтенсивної проліферації, накопичення злоякісних лейкозних клітин і виражених позакістковомозкових проявів. Хворі скаржаться на різко виражену прогресуючу слабкість, швидку втому, болі в кістках і суглобах, болі в ділянці печінки та селезінки, підвищення температури тіла, болі голови.

Клінічну симптоматику розгорнутого періода ГЛ можна згрупувати в 5 основних синдромів:

* гіперпластичний;
* геморагічний;
* анемічний;
* інтоксикаційний;
* імунодефіцитний.

*Гіперпластичний синдром* зумовлений лейкозною інфільтрацією тканин. Характеризується неболючим збільшенням лімфатичних вузлів, печінки та селезінки, мигдаликів (вони значно збільшуються, стають рихлими, можуть утруднювати дихання). Збільшення лімфатичних вузлів в середостінні може здавлювати верхню порожнисту вену, викликати порушення відтоку крові в праве передсердя і як результат – задишка, ціаноз, набряк шиї.

Для гіперпластичного синдрому характерним є гіперплазія ясен і роз­виток важкого виразково-некротичного стоматиту, виразки та некроз можуть спостерігатися на мигдалинах, слизовій оболонці ротової порожнини, глотці та стравоході.

Проявляється різка болючість при постукуванні грудини за рахунок лейкемічних субперіостальних інфільтратів. На шкірі появляються лейкозні інфільтрати у вигляді лейкемідів – червонувато-синьоватих папулоподібних бляшок.

Важким проявом гіперпластичного синдрому є болюча інфільтрація яєчок і пораження нервової системи – нейролейкемія.

*Геморагічний синдром* – спостерігається у 50-60% хворих ГЛ. Зумов­люється тромбоцитопенією, підвищенням проникливості та зниженням коагу­ляційної активності крові в зв’язку з дефіцитом факторів зсідання V, VII, про­тробіна, фібриногена, підвищенням фібринолітичної активності.

Геморагічний синдром проявляється масивними внутрішньошкірними крововиливами, носовими, шлунковими, кишковими, нирковими, легеневими, матковими, церебральними кровотечами. Кровотечі можуть бути масивними і бути причиною смерті у 15-20% хворих.

*Анемічний синдром* – розвивається у всіх хворих ГЛ, зумовлений різким скороченням червоного кровотворного ростка в кістковому мозку (в зв’язку з прогресуючою інфільтрацією злоякісною лейкозною тканиною кісткового мозку), інтоксикацією і кровотечами. Вираженість анемії чітко корелює зі сту­пенем проліферації лейкозних клітин в кістковому мозку і, таким чином, анемію можна вважати своєрідним барометром лейкоза.

*Інтоксикаційний синдром* супроводжує стадію розгорнутих клініко-гематологічних проявів ГЛ, характеризується вираженою загальною слабістю, високою температурою тіла, пітливістю (особливо вночі, коли потіння може бути проливним), болями голови, відсутністю апетита, падінням маси тіла, атро­фією мускулатури, осалгіями, нудотою, блювотою.

*Імунодефіцитний синдром*. При ГЛ розвивається імунодефіцитний стан, який характеризується порушенням клітинного і гуморального імунітета, фаго­цитарної функції лейкоцитів, зниженням активності комплемента. Це сприяє розвитку різних інфекційно-запальних процесів, які характеризуються важким перебігом, може розвинутися септичний стан. Інфекційно-запальні захворю­вання, зокрема, важкі пневмонії, можуть викликати смерть хворого.

В термінальній стадії ГЛ проліферація лейкозних клітин відбувається поза кістковим мозком, спостерігається метастазування лейкозних клітин, розви­ваються позакістковомозкові прояви захворювання з ураженням мозкових оболонок, шкіри, яєчок.

В лікуванні ГЛ важливе значення має ТСК, особливо, ГЛЛ у дітей.

**2. Цитологічне, цитохімічне дослідження периферичної крові та стернального пунктату у пацієнтів з гострим лейкозом.**

*Цитопатогенез ГЛ*. За законами моноклонального роста одна мутаційна гемопоетична клітина дає початок пухлинному клону в кістковому мозку. Лейкозні пухлинні клітини мають такі властивості:

* зниження колонієутворюючої здатності;
* асинхронізм процесів проліферації та диференціації;
* блокада диференціювання.

Одна мутаційна клітина після поділу викликає утворення великої кількості клітин. Так, за 3 місяці утворюється 1018 клітин загальною масою 1 кг. Злоякісні клітини вибірково пригнічують нормальні ростки кровотворення, активніше відповідають на ростові фактори. В такій ситуації фракція пролі­феру­ючих нормальних клітин-попередниць поступово виснажується. В резуль­таті прогресування ГЛ патологічні клітини починають розвиватися поза орга­нами кровотворення: в шкірі, нирках, мозкових оболонках і т.д.

*Класифікація* ГЛ. на основі цитохімічних маркерних реакцій розрізняють лімфобластні та мієлоїдні форми гострих лейкозів.

Цитохімічні маркерні реакції основних варіантів ГЛ представлені в табл.1.

Таблиця 1

Цитохімічні маркерні реакції

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Цитохімічні маркерні реакції | ГЛЛ | ГМЛ | ГМоЛ | ГММоЛ |
| Глікоген | + | - | - | - |
| Ліпіди | - | + | - | + |
| Міелопероксидаза | - | + | - | - |
| Неспецифічна естераза | - | - | + | + |

**3. Імунофенотипування в діагностиці гострих лейкозів, значення для прогнозу хвороби.**

В клініці використовується ФАБ – класифікація гострих лейкозів. В 1995 р. Європейською групою по імунологічній класифікації лейкозів була запро­по­нована імунологічна класифікація гострих лімфобластних лейкозів на основі імунофенотипування.

Маркером всіх гострих лімфобластних лейкозів В-клітинного похо­дження є експресія В-клітинних антигенів – СД19, СД79а, СД22, HLA-DR.

Так, фенотип про-В-ГЛЛ зустрічається частіше у дорослих, ніж у дітей (18% і 3-6% відповідно), прогностично несприятливий. фенотип О-ГЛЛ часті­ше зустрічається у дітей (до 60%), прогностично сприятливий.

Фенотип пре-В-ГЛЛ складає 20-25% ГЛЛ дорослих і дітей. Перебіг нага­дує перебіг О-ГЛЛ. Т-клітинні варіанти ГЛЛ (до 25% всіх випадків ГЛЛ у дорослих і 11-17% – у дітей) характеризуються важким перебігом захворю­вання та меншою тривалістю життя.

**ЛЕКЦІЯ 9**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика хронічного міелолейкозу.

**План**

1. Причини, прояви хронічного міелолейкоза.
2. Картина периферичної крові та стернального пунктату у пацієнтів з хронічним міелолейкозом.
3. Цитогенетична особливість хронічного мієлолейкозу – наявність філадельфійської хромосоми.

**1. Причини, прояви хронічного міелолейкоза.**

***Хронічний міелолейкоз*** ***(ХМЛ)*** – це злоякісна пухлина кровотворної тканини, що виникає з клітин-попередниць міелопоеза, морфологічним суб­стра­том якої є зрілі гранулоцити та клітини, що диференціюються. Захво­рюваність в країнах Європи складає 3-6,5 на 100000 населення. ХМЛ складає 7-15% всіх лейкозів. Чоловіки хворіють частіше жінок. Захворювання розви­вається, як правило, в віці 30-50 років. В дитячому та юнацькому віці ХМЛ зустрічається рідко. Серед всіх хворих на ХМЛ особи в віці від 5 до 20 років складають лише 10%. Частота ХМЛ серед дітей складає 1 випадок на 1 млн. дитячого населення.

При ХМЛ розвивається клональна міелопроліферація, спостерігається надмірне утворення гранулоцитів не тільки в кістковому мозку, але і екстра­медулярно (в печінці, селезінці та ін.). Клон клітин, який формується при ХМЛ, на певному етапі захворювання стає нестабільним – розвивається термінальна стадія (бластний криз) [1, 8, 9, 11, 15, 18, 21, 26, 27, 28, 30, 39, 40, 41, 42, 44].

*Причини і розвиток.* Доказана роль іонізуючої радіації в розвитку ХМЛ наступними спостереженнями:

* серед постраждалих від атомного бомбардування японських міст Нага­сакі та Хіросіми ХМЛ розвинувся через 11 років в 30% випадків;
* серед осіб, які отримували променеву терапію з приводу анкілозуючого спонділоартрита, ХМЛ розвинувся через 4 роки в 20% випадків;
* серед жінок, які отримували променеву терапію з приводу раку шийки матки, ХМЛ діагностований через 9 років в 30% випадків.

Маркерами генетичної схильності до ХМЛ є наявність HLA-антигенів CW3 і CW4.

ХМЛ розвивається в результаті злоякісної трансформації стовбурової кровотворної клітини. Таке походження ХМЛ доказується наступним:

* в патологічний процес втягується не тільки гранулопоез, але і еритро­поез і тромбоцитопоез;
* наявність філадельфійської хромосоми (22 q-) в еритробластах, нейтро­філах, еозинофілах, базофілах, макрофагах, мегакаріоцитах;
* наявність одного і того ж ізофермента глкозо-6фосфатдегідрогенази в еритроцитах, нейтрофілах, еозинофілах, базофілах, моноцитах, тромбоцитах у жінок з ХМЛ.

*Прояви.* Фази клінічного перебігу ХМЛ:

* початкова фаза;
* хронічна стабільна фаза;
* фаза акселерації (прогресуюча);
* фаза бластного криза.

В розвитку захворювання виділяють хронічну, доброякісну моноклонову фазу і термінальну злоякісну, поліклонову. Перехід хронічної фази в агресив­нішу називається фазою акселерації.

*Початкова фаза*. Початкова фаза захворювання розпізнаєься не завжди своєчасно. Це пояснюється відсутністю патогномонічних симптомів в цьому періоді ХМЛ. Крім того, багато хворих в початковій фазі активних скарг не подає.

Хворі можуть скаржитися на часті “простудні” захворювання, невмо­тивовану слабість і зниження працездатності. Хворих можуть турбувати неін­тенсивні болі в ділянці лівого підребір’я, особливо при швидкій ходьбі та фізичному навантаженні, незначна пітливість (переважно вночі), рідко спосте­рігається зниження апетита.

При об’єктивному дослідженні хворого його загальний стан оцінюється як задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки звичайного забарвлення. Селезінка може бути збільшена або виявляється збільшеною тільки при ультра­зву­ковому дослідженні. Розміри печінки можуть бути незначно збільшеними.

Іноді захворювання в цій фазі виявляється випадково під час дослідження аналіза крові при профілактичному огляді, заповненні санаторно-курортної карти.

*Хронічна стабільна фаза.*

Хворі скаржаться на загальну слабість, недомагання, зниження праце­здатності, пітливість, особливо вночі, болі в кістках, зниження апетиту, болі в лівому підребір’ї, особливо при ходьбі, фізичному навантаженні. У багатьох хворих спостерігається зниження маси тіла. Такі скарги мають перманентний, стабільний характер, і можуть турбувати хворих на протязі місяців і навіть роки.

Найхарактернішою ознакою є *спленомегалія*, яка спостерігається у 90-95% хворих ХМЛ. Часто селезінка займає 1/3 і навіть ½ лівої половини живота, в важких випадках вона займає всю половину живота.

*Збільшення печінки* спостерігається у 50-60% хворих, печінка збільшена на 4-5 см, іноді більше. Збільшення печінки зумовлено лейкемічною інфіль­трацією.

*Прогресуюча фаза (акселерації):*

* персистуюча або прогресуюча спленомегалія;
* резистентне до терапії збільшення кількості лейкоцитів;
* посилення кісткового фіброзу;
* додаткові цитогенетичні аномалії;
* анемія або тромбоцитопенія <100 х 109/л;
* виражений тромбоцитоз;
* персистуюча лихоманка;
* базофіли в периферичній крові ≥ 20% (фото 10);
* бласти + проміелоцити периферичної крові ≥ 30% (фото 10);
* бласти периферичної крові ≥ 15%.

*Бластна фаза (бластний криз)*

* бласти периферичної крові ≥ 20%;
* бласти в кістковому мозку ≥ 30%;
* екстрамедулярні інфільтрати з бластних клітин.

Трансплантація аллогенного кісткового мозку на сучасному етапі є єдиним методом, здатним вилікувати хворого ХМЛ. Пацієнту підбирається сумісний по системі НLA (антигени лейкоцитів людини) донор. Це може бути донор-родич (брат або сестра). Частіше проводять трансплантації від донора-неродича.

**2. Картина периферичної крові та стернального пунктату у пацієнтів з хронічним мієлолейкозом.**

В стернальному пунктаті – мієлоїдна проліферація збільшена на кількість клітин мієлоїдного ряду.

* проміелоцитів;
* міелоцитів;
* метаміелоцитів.

Збільшена кількість мекаріоцитів, базофільно-езинофільна асаціація.

Основними методами діагностики ХМЛ в початковій стадії є аналіз пери­феричної крові та пунктату грудини.

Загальний аналіз крові характеризується такими особливостями:

* загальна кількість лейкоцитів підвищується до 15-20 х 109/л;
* зсув лейкоцитарної формули вліво, поява молодих форм гранулоцитів: проміелоцитів, мієлоцитів;
* збільшення вмісту базофілів до 3-4%;
* одночасне збільшення кількості базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація);

кількість еритроцитів і гемоглобін може бути нормальним або незнач­но зниженим.

**3. Цитогенетична особливість хронічного мієлолейкозу – наявність філадельфійської хромосоми.**

Маркерами генетичної схильності до хронічного мієлолейкозу є наявність НLA-антигена.

Найхарактернішою цитогенетичною особливістю ХМЛ є наявність *філа­дель­фійської* хромосоми. Вона виявляється у 90-97% хворих. Філадель­фійська хромосома була знайдена в 1960 р. у хворих ХМЛ в м.Філадельфія. Так була названа 22 хромосома, в якій відбулася делеція (зменшення) довгого плеча. Було встановлено, що філадельфійська хромосома є результатом реципрокної (взаємної) транслокації генетичного матеріала між 9 і 22 хромосомами. В 9 хромосомі є протоонкоген abl, а 22 хромосома має протоонкоген C-sis.

В результаті транслокації t (9,22) утворюється химерний ген bcr-all.

**ЛЕКЦІЯ 10**

**Тема:** Загальна і цитологічна діагностика хронічного лімфолейкозу.

План

1. Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ). Причини та розвиток. Прояви.

**Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ)**

ХЛЛ – клональне лімфопроліферативне неопластичне захворювання, що характеризується проліферацією і збільшенням в периферичній крові кількості зрілих лімфоцитів на фоні лімфоцитарної інфільтрації кісткового мозку, лімфатичних вузлів, селезінки та інших органів [1, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 18, 21, 26, 27, 28, 30].

Клітинний субстрат ХЛЛ – це морфологічно зрілі лімфоцити, в основ­ному В-популяція (біля 95%) та рідше – Т-лімфоцити (біля 5%) (фото 11, 12) [23, 26–28, 30, 32, 33, 36, 37–42, 44].

Захворювання реєструються з частотою 2,7:100000 населення.

*Причини та розвиток:*

* ретровіруси;
* низькочастотні електромагнітні хвилі;
* генетичні фактори;
* в країнах Європи і США ХЛЛ зустрічається частіше, ніж в країнах Азії;
* є сім’ї, в яких багато членів сім’ї хворіють ХЛЛ, і схильність до розвитку ХЛЛ прослідковується в багатьох поколіннях;
* ХЛЛ часто зустрічається у шоферів-професіоналів, що вказує на можливу етіологічну роль нафти;
* ХЛЛ зустрічається переважно у людей похилого та середнього віку;
* спостерігається в 2 рази частіше у чоловіків, ніж у жінок.

*Значення генетичних аномалій.*

Приблизно у 50% ХЛЛ знаходять хромосомні аномалії, найчастіше в ділян­ці 12, 13, 14 хромосом.

Найчастішою патологією 12-ої хромосоми є трисомія 12, яка спостері­гається виключно при В-клітинному ХЛЛ. Патологія 13 хромосоми полягає в делеції довгого плеча в регіоні 13q 14. В цій зоні розташовується протоонкоген RBI. Цей ген кодує синтез білка, відповідального за фазу G, клітинного цикла.

Часто знаходять патологію в ділянці 14-хромосоми. Хворі з такою пато­логією мають поганий прогноз. Хвороба протікає з великою кількістю лейко­цитів, погано відповідає на лікування.

При Т-клітинному варіанті ХЛЛ спостерігається інверсія хромосоми 14.

Приблизно у 5% хворих ХЛЛ виявляється патологія в ділянці BCL-2 протоонкогена, локалізованого на довгому плечі 18-й хромосоми, при цьому порушується синтез легких ланцюгів імуноглобулінів. Високий рівень експресії цього протоонкогена може підвищувати резистентність до лікування ХЛЛ та протидіє апоптозу лейкозних клітин. 14% хворих з В-клітинним варіантом ХЛЛ мають мутації в ділянці р-гена, що знаходиться в ділянці 17-й хромосоми. В цьому випадку ХЛЛ протікає важче, термін життя таких хворих короткий порівняно з тими хворими, які не мають патології в ділянці цього гена.

У 40% хворих ХЛЛ спостерігається висока експресія гена мульти­лі­карської резистентності (MDR-1).

При В-клітинному ХЛЛ патологічний клон виникає з клітин-попе­редниць, що диференціюються тільки по В-лімфоцитарному шляху.

При Т-клітинному варіанті ХЛЛ на поверхні лейкозних клітин імуно­глобуліни відсутні.

Утворений патологічний клон клітин при ХЛЛ розвивається за законами пухлинної прогресії, але повільніше і не так агресивно, як при гострому лей­козі. Клітинний субстрат при ХЛЛ представлений переважно морфологічно зрілими лімфоцитами. Лімфоцити спочатку скупчуються в лімфатичних вузлах, потім – в інших лімфоїдних тканинах, збільшується печінка і селезінка, розви­вається прогресуюча лімфоцитарна інфільтрація кісткового мозку. Поступово хвороба прогресує, виявляються значні порушення гемопоеза: анемія, грану­лоципенія, тромбоцитопенія, значно порушується функція імунної системи, зокрема, продукція імуноглобулінів. Лімфоцити при ХЛЛ стають функціо­нально неповноцінними, розвиваються аутомунні конфлікти (імуногемолітична анемія, тромбоцитопенія, васкуліт). В-лімфоцити не диференціюються до плаз­матичних клітин, що виробляють імуноглобуліни, антитіла. Тому хворі ХЛЛ часто хворіють інфекційно-запальними захворюваннями. Мала кількість і функціональна неповноцінність Т-лімфо­цитів сприяє поширенню у хворих ХЛЛ вірусних захворювань.

Функціонально неповноцінні лімфоцити мають тривалий життєвий цикл, що сприяє лімфоїдній інфільтрації органів і тканин.

*Прояви В-клітинного ХЛЛ*

*Початковий період*

В початковому періоді хворі звичайно не подають значних скарг. Загаль­ний стан задовільний. Однак деякі хворі можуть скаржитися на незначну сла­бість, пітливість, часті “простудні” захворювання. Як правило, захворювання виявляється випадково (при профілактичних оглядах і т.д.).

*Основні прояви ХЛЛ в початковій стадії:*

* незначне збільшення лімфатичних вузлів, як правило, в такій послі­довності. Спочатку збільшуються шийні, потім аксілярні, а потім в розгорнутій фазі захворювання – інші групи лімфатичних вузлів. Розміри збільшених лімфатичних вузлів можуть бути різними – від незначних розмірів до значного збільшення;
* другою характерною ознакою в початковому періоді є лейкоцитоз – 10-30 х 109/л і збільшення кількості лімфоцитів до 60-80%.

При доброякісному перебігу захворювання початковий період може про­довжуватися декілька років. Лейкоцитоз збільшується повільно, на протязі 2-3 років.

При прогресуючому перебігу ХЛЛ початковий етап захворювання про­довжується недовго, кількість лейкоцитів і лімфоцитів неухильно збіль­шується, погіршується загальний стан, спостерігається значне збільшення лімфатичних вузлів.

Першими звичайно збільшуються шийні надключичні лімфовузли, потім підкрильцеві, консистенція їх тістовата. Значно збільшуються розміри селе­зінки.

*Період виражених клінічних проявів.*

Хворі скаржаться на виражену загальну слабість, зниження праце­здат­ності, значну пітливість, особливо вночі, похудіння, підвищення температури тіла, збільшення лімфатичних вузлів.

В цьому періоді збільшені всі групи периферичних лімфовузлів: підще­лепні, задні та передні шийні, надключичні, підкрильцеві, пахові та ін. Розміри лімфовузлів – від величини 2 х 1 см – 5 х 10 см. Консистенція лімфовузлів еластично-тістовата, вони не спаяні між собою та з шкірою. При значному збільшенні лімфовузлів однієї групи вони можуть прощупуватися у вигляді конгло­мерата. З допомогою спеціальних методів дослідження (УЗД, комп’ю­терна томографія, рентгенографія) можна виявити збільшення медіастінальних та абдомінальних лімфовузлів.

Специфічні зміни шкіри у вигляді характерних лімфоїдних інфільтратів зустрічається при Т-клітинному варіанті ХЛЛ.

*Термінальна стадія*

В термінальній стадії характерними є:

* лімфоцитоз;
* тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менша за 100,0 х 109/л);
* анемія;
* лімфаденопатія;
* спленомегалія;
* гепатомегалія.

У 75-80% хворих захворювання ускладнюється частими інфекційними захворюваннями, у 10-25% – аутоімунною гемолітичною анемією.

В термінальній стадії В-ХЛЛ може трансформуватися в злоякісніші лімфопролферативні захворювання, зокрема, В лімфому, в лейкоз.

**ЛЕКЦІЯ 11**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика лімфогрануломатозу.

План

1. Визначення поняття “злоякісні лімфоми”.
2. Захворюваність на лімфогранульоматоз (ЛГМ) та неходжкінські лімфоми (НЛ).
3. Лімфогранульоматоз (хвороба Ходжкіна). Причини. Патоморфологія. Прояви. Особливості діагностики ЛГМ.
4. Неходжкінські лімфоми. Причини, розвиток. Прояви.
5. Значення трансплантації стовбурової клітини в лікуванні неходжкінських лімфом.

Це група захворювань, в яку входять новоутворення лімфатичної тка­нини, характеризуються локальним злоякісним пухлинним ростом.

Пухлинні розростання найчастіше виникають в лімфатичних вузлах, можлива їх первинна локалізація в селезінці, мигдаликах, травному каналі. На відміну від лейкозів при злоякісних лімфомах в початковій стадії не спосте­рігається специфічних змін кісткового мозку. У випадку прогресування пато­логічного процесу у хворих може виникнути вогнищеве або дифузне пора­ження кровотворних органів – лейкемізація лімфоми [1, 8, 9, 11, 15, 18, 21].

До злоякісних лімфом відносять лімфогранульоматоз (хвороба Ходжкіна) і неходжкінські лімфоми [26, 27, 28, 30, 37–42, 44].

**Лімфогранульоматоз (ЛГМ)**

ЛГМ (хвороба Ходжкіна) – первинне пухлинне захворювання лімфа­тичної системи, характеризується гранульоматозними розростаннями з наяв­ністю клітин Pід-Штернберга (Березовського-Штернберга).

Деякі вчені доказують моноцитарномакрофагальну природу основної пухлинної клітини при ЛГМ – клітини Березовського-Штернберга.

Захворювання виникає уніцентрично і поширюється метастатичним шля­хом. Вперше описано Томасом Ходжкіним в 1832 р. ЛГМ зустрічається з частотою 3-4 нових випадків на 100000 населення. Представники чорної раси хворіють рідше, ніж білі. Чоловіки складають 60-70% серед всіх захворілих. Захво­рювання найчастіше зустрічається в віці 25-30 років і старше 45 років.

*Причини*

Етіологія захворювання невідома. На увагу заслуговують:

* вірусна теорія походження ЛГМ. Приблизно в 25% випадках в ядрах клітин Березовського-Штернберга виявляють вірус Епштейн-Барра, однак, вірусна теорія не є беззаперечно доказаною;
* іонізуюча радіація;
* імуносупресія;
* генетичні фактори (наявність HLACW7, DR5, DR6);
* ЛГМ – це аутоімунний процес, викликаний взаємодією пухлинних і нормальних лімфоїдних клітин.

*Патоморфологія*

При ЛГМ утворюється гранульома з розростанням фіброзних структур в лімфатичних вузлах та органах. Гранульома складається з лімфоцитів, ретику­лярних клітин, нейтрофілів, еозинофілів, плазматичних клітин, клітин Ходжкі­на, Березовського-Штернберга і фіброзної тканини.

Характерною особливістю гранульом при ЛГМ є наявність специфічних клітин, описаних Карлом Штернбергом і Дороті Рід, які отримали назву клітин Рід-Штернберга, в вітчизняній літературі – клітини Березовського-Штернберга. Це великі клітини діаметром 25-80 мкм, з базофільною цитоплазмою, містять 2 або більше округлих ядер. Структура хроматина ніжна. В ядрах знаходяться голубі нуклеоли великих розмірів.

Клітини Ходжкіна – це великі одноядерні клітини з базофільною цито­плаз­мою порівняно з багатоядерними клітинами Березовського-Штернберга.

Виділяють 4 гістологічні варіанти ЛГМ (табл.1)

Таблиця 1

Гістологічні варіанти ЛГМ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Гістологічний варіант | Частота, % | Середнє 5-літнє виживання, % |
| Лімфогістіоцитарний (з перевагою лімфоцитів) | 3-5 | 90 |
| Змішано-клітинний варіант | 25 | 35 |
| Нодулярний склероз (вузликово-склеротичний варіант) | 65-67 | 70 |
| Лімфоцитопенічний (“лімфоїдне виснаження”) | 5 | 35 |

Варіант з перевагою лімфоцитів зустрічається спочатку захворювання, тривалість життя при цій формі ЛГМ найбільша – 10-15 і більше років.

Змішано-клітинний варіант захворювання відповідає класичній формі ЛГМ, тривалість життя при цьому варіанті – 3-4 роки.

Нодулярний склероз часто зустрічається при пораженні лімфовузлів середостіння. Генералізація патологічного процесу при цьому варіанті наступає пізно.

Варіант з лімфоїдним виснаженням характеризується несприятливим пе­ре­­бігом і клінічно відповідає IV стадії захворювання. Тривалість життя при цьому варіанті найменша.

*Прояви*

*Початковий період*

Клінічні прояви захворювання дуже багатогранні. Діагностика ЛГМ, особливо, на початку захворювання стикається з певними труднощами.

Описані наступні варіанти початку захворювання.

*Збільшення периферичних лімфовузлів* – цей варіант початку захво­рю­вання спостерігається в 60–70 % хворих і характеризується збіль­шенням шийно-надключичних лімфатичних вузлів. Збільшення підкрильцевих лімфо­вузлів спостерігається у 6-20 % хворих, пахових – у 6-10 % хворих. Ліві шийні лімфатичні вузли вважаються “пусковою” зоною для наступного збільшення надключичних і медіастінальних. Збільшені лімфовузли спочатку рухливі, щільноеластичні, неспаяні зі шкірою, неболючі. У деяких хворих лімфовузли болючі, особливо після прийома алкоголю. При прогресуванні захворювання лімфовузли зливаються між собою та утворюють великі конгломерати, їх щіль­ність збільшується.

При цьому варіанті початку ЛГМ симптоми інтоксикації та лихоманка, як правило, відсутні.

*Збільшення лімфовузлів середостіння* – цей варіант початку ЛГМ спо­стерігається у 20 % хворих, проявляється сухим кашлем, задишкою, потов­щенням шиї за рахунок збільшених шийних вен, болями за грудиною, появою венозної сіточки на грудній клітці хворого. Ця симптоматика появляється при значному збільшенні медіастінальних лімфовузлів. Вони утворюють великі конгломерати і здавлюють верхню порожнисту вену (“синдром верхньої поро­жнистої вени”). Синдром інтоксикації при такому варіанті захворювання може появлятися дещо пізніше, але в деяких хворих розвивається одночасно з поя­вою синдрома “верхньої порожнистої вени”. Іноді збільшені медіастінальні лімфовузли можна зауважити випадково при флюорографії або рентгенографії легень.

*Збільшення парааортальних лімфатичних вузлів* – зустрічається лише у деяких хворих. Характерними симптомами цього варіанта початку ЛГМ є болі в поперековій ділянці, переважно вночі, симптоми стискання спинного мозку.

*Гострий початок захворювання* спостерігається у 6-12 % хворих і проявляється несподіваним підвищенням температури тіла. До підвищення температури тіла самопочуття у пацієнта було задовільне. Характерним симпто­мом є пітливість, особливо вночі, швидке зниження маси тіла. Дещо пізніше приєднується збільшення лімфатичних вузлів. Такий варіант початку ЛГМ має поганий прогноз.

*Період розгорнутих клінічних проявів.*

В цьому періоді спостерігається системне пораження лімфоїдної тканини всіх органів і систем.

Хворі *скаржаться* на сильно виражену, прогресуючу слабість, зниження працездатності, значне схуднення, пітливість (постійне та сильне потіння вно­чі), інтенсивний свербіж шкіри (спостерігається у 25-40% хворих і може локалі­зуватися в ділянці збільшених лімфовузлів або бути генералізованим), підви­щення температури тіла, болі в кістках.

*Лихоманка* є дуже важливою ознакою ЛГМ, може бути різноманітною. Підвищення температури тіла може бути з коливанням на протязі доби в межах 1 ºС (з ранішнім мінімумом в межах норми). При підгострому перебігу і в термінальній стадії лихоманка може бути хвилеподібною – період підвищення температури змінюється періодами нормальної температури. Характерним є те, що проміжки між цими хвилями постійно вкорочуються. Іноді лихоманка має неправильний характер, іноді ранішня температура тіла може бути вищою за вечірню. У багатьох хворих температура тіла субфебрильна.

Необхідно відмітити, що коливання температури тіла супроводжується проливним потом, при цьому об’єм лімфовузлів збільшується. В період нормалізації температури тіла припухлість лімфатичних вузлів зменшується.

*При огляді хворих* звертають увагу на пітливість, схуднення, сліди роз­чухів на шкірі, незначна гіперемія, а потім бронзовий відтінок шкіри в ділянці лімфовузлів (ознака непостійна), збільшення лімфовузлів.

Основними причинами смерті в *термінальній стадії* ЛГМ є значне висна­ження, важкі інфекційні захворювання, зокрема, пневмонія, легенева та серцева недостатність, гіпоплазія кровотворення, вторинні злоякісні новоутвори.

Для діагностики ЛГМ використовують:

* біопсію лімфовузлів;
* рентгенографію легень;
* комп’ютерну томографію черевної та тазових ділянок;
* УЗД дослідження;
* радіоізотопне сканування кісток;
* лімфоангіографію.

Адекватне, своєчасне лікування ЛГМ сприятиме повному вилікуванню 60-80 % хворих та поверненню багатьох з них до трудової діяльності.

Специфічної профілактики ЛГМ немає. Профілактичні заходи ЛГМ – загальні для попередження онкологічних хворих.

**ЛЕКЦІЯ 12**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика міеломної хвороби.

План

1. Причини, прояви міеломної хвороби.
2. Картина периферичної крові та стернального пунктату у пацієнтів з МХ.
3. Електрофереграма білків крові з визначенням моноклонального білка (М-градієнт) у пацієнтів з МХ.

**1. Причини, прояви мієломної хвороби.**

**Міеломна хвороба (МХ)**

Міеломна хвороба (множинна мієлома, генералізована плазмоцитома, хвороба Рустицького-Калера) – парапротеїнемічний гемобластоз, що характе­ризується злоякісною пухлинною проліферацією плазматичних клітин одного клона з гіперпродукцією моноклонального імуноглобуліна або вільних моно­клональних легких ланцюгів імуноглобулінів [9, 28, 32, 37–42, 44].

Вперше зробив повідомлення про це захворювання Далрімп (1846) і Бенс-Джонс (1848). Детально описали суть захворювання Рустицький (1873) і Калер (1887).

Частота захворювання – 2-4 випадки на 100000 населення, однаково часто хворіють чоловіки і жінки. Більшість хворих має вік за 40 років [8, 12, 30, 11].

*Причини*

Специфічні етіологічні фактори МХ невідомі.

Доказано значення таких факторів в розвитку МХ:

* іонізуюча радіація, що підтверджується фактом підвищення через 20 років частоти захворювання серед японців, які зазнали атомного бом­бар­дування.
* генетична схильність до розвитку МХ;
* цитогенетичні порушення. У деяких хворих МХ спостерігається гіперекспресія С-myc i H-ras онкогенів. Описана мутація супресорних генів p53 i Rb-1;
* антигенна стимуляція В-лімфоцитів і їх трансформація в плазматичні клітини з наступною продукцією парапротеїнів;
* тривалі контакти з нафтопродуктами, бензолом, азбестом;
* недостатня активність Т-лімфоцитів-супресорів, що сприяє необме­женій проліферації В-клітин.

Виділяють дві патогенетичні стадії захворювання:

* *хронічна (розгорнута)*. Патоморфологічний субстрат пухлини – це однорідні пухлинні міеломні клітини з помірною або навіть низькою пролі­феративною активністю. Міелодепресія і симптоми інтоксикації виражені помірно, пухлина не виходить за межі кісткового мозку.
* *термінальна (гостра)*. Захворювання прогресує, відбуваються онко­генні мутації в пухлинному клоні, формуються субклони злоякісних клітин з високою здатністю до проліферації, порушуєтьсяя апоптоз пухлинних клітин. В цій стадії пухлина виходить за межі кісткового мозку, метастазує у внутрішні органи. Розвивається важка міелодепресія, інтоксикація. В термінальній стадії може змінюватися морфологічний субстрат пухлини, яка може трансформу­ватися в лімфосаркому.

*Прояви*

В перебігу МХ розрізняють:

* *безсимптомний період*, який може мати різну тривалість – від 5 до 15 років, рідко – довше. В цьому періоді хворі почувають себе задовільно, пра­цездатність збережена, клітинні прояви пораження внутрішніх органів відсутні. Майже завжди виявляється під час випадкового обстеження (висока ШОЕ, М-компонент в сироватці крові при електрофорезі білків та протеїнурія).

*Розгорнута клінічна стадія*

Патологічна проліферація плазматичних клітин в кістковому мозку (фото 13) зумовлюють наступні прояви при МХ:

* деструкцію кісток і пораження кісткового мозку, порушення крово­тво­рення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія);
* імунний дефіцит та підвищену схильність до інфекційно-запальних захво­рювань внаслідок пригнічення імунної системи продуктами життє­діяль­ності мієломних клітин;
* розвиток маніфестних клінічних проявів, пов’язаних з секрецією парапротеїнів – синдром підвищеної в’язкості крові, кріоглобулінемія, аміло­їдоз, мієломна нефропатія;
* пухлина (плазмоцитома) локалізується в кістках таза, хребта, ребрах і викликає розвиток остеоліза і остеопороза. Частими є переломи ребер і стегна.

*Термінальна (гостра) стадія*

Термінальна стадія характеризується:

* рефрактерністю до терапії, яка раніше була ефективною (вторинна рези­стентність);
* прогресує міелодепресія;
* пухлина проростає в м’які тканини;
* позакістковомозкові метастази;
* може розвинутися плазмоклітинна лейкемія.

**2. Картина периферичної крові та стернального пунктату у пацієнтів з мієломною хворобою.**

Характерною особливістю периферичної крові при мієломній хворобі є висока ШОЕ – 5–70 мм/год, незначний зсув формули вліво, незначна анемія, тромбоцитопенія.

В стернальному пунктаті – патологічна проліферація плазматичних клітин в кістковому мозку, зустрічаються двоядерні, багатоядерні клітини.

**3. Електрофереграма білків крові з визначенням моноклонального білка (М-градієнт) у пацієнтів з МХ.**

При МХ спостерігається пухлинна трансформація на рівні В-лімфоцитів – клітин пам’яті або плазмобластів, які зберігають здатність дозрівати і дифе­ренціюватися в плазматичні клітини. Формується клон плазматичних клітин, що продукують однакові по імунологічних ознаках імуноглобуліни (пара­протеїни) – Ig G, Ig A, Ig D, Ig M, Ig E. При деяких формах МХ пухлинні клітини можуть синтезувати тільки вільні легкі або важкі ланцюги.

Отже, при МХ спостерігається моноклональна імуноглобулінопатія (парапротеїнемія) – накопичення в сироватці крові або сечі однорідних по фізико-хімічних і біологічних характеристиках імуноглобулінів або їх фраг­ментів.

Патологічний моноклональний імуноглобулін (парапротеїн) добре вияв­ляється на електрофореграмі у вигляді симетричного піку в зоні α2, β або γ-глобулінів. Цей пік називається М-компонент (М-моноклональний). Його висо­та залежить від кількості пухлинних міеломних клітин, що синтезують пара­протеїни.

Розрізняють наступні види М-протеїна в залежності від його складу:

* повна молекула антитіла – імуноглобуліна класу Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E, що мають в своєму складі легкі - або λ-ланцюги імуноглобулінів;
* змінене антитіло – імуноглобулін;
* ізольовані легкі к або λ-ланцюги імуноглобуліна;
* ізольовані важкі ланцюги імуноглобулінів.

**ЛЕКЦІЯ 13**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика В-клітинної лімфоми.

**Неходжкінські лімфоми**

**(злоякісні лімфоми, лімфосаркоми)**

До неходжкінських лімфом (НХЛ) відносять гетерогенну групу злоя­кісних захворювань, що характеризуються неопластичною трансформацією нор­маль­них лімфоїдних клітин, переважно в лімфоїдних тканинах [8, 9, 15, 21].

НХЛ – позакістковомозкові пухлини, основу яких складають зрілі лімфо­цити і пролімфоцити, виникають в лімфатичних вузлах або лімфоїдній тканині інших органів і характеризуються локальним ростом [28, 30, 41, 42, 44].

Найчастіше НХЛ первинно виникають в лімфатичних вузлах, можливі інші варіанти первинної локалізації пухлини – в селезінці, мигдаликах, шлун­ково-кишковому тракті, легенях та інших органах.

На відміну від лейкозів при НХЛ на початковому етапі захворювання немає ознак пораження кісткового мозку. При прогресуванні захворювання кістко­вий мозок втягується в паталогічний процес, що визначається як лейке­мізація НХЛ.

НХЛ можуть бути В- і Т-клітинного ґенеза, а за характером росту пухлин­них клітин розрізняють нодулярні або дифузні форми.

НХЛ поділяються на дві великі групи:

* лімфоми низької ступені злоякісності;
* лімфоми високої ступені злоякісності.

НХЛ складають біля 2 % всіх злоякісних пухлин людини і 7-8 % всіх пухлинних захворювань у дітей. В останні роки у всіх регіонах спостерігається тенденція до росту НХЛ до 3-4 % випадків в рік. Частіше хворіють особи стар­ші 50 років.

*Причини*

Важливе значення в розвитку НХЛ мають порушення клітинного і гумо­рального імунітета. Частіше НХЛ розвиваються у людей з імунодефі­цитними станами різного походження. На основі епідеміологічних досліджень можна запідозрити можливість вірусного походження різних форм НХЛ. Доказаним є зв’язок між вірусом Епштейна-Барра (EBV) і розвитком лімфоми Беркітта, ендемічної для Центральної Африки. В літературних джерелах знаходяться підтвердження ролі деяких ретровірусів, зокрема, віруса HTLV-3 в розвитку НХЛ.

Можна виокремити наступні фактори, з якими пов’язують ризик розвитку НХЛ:

1. Вроджені імунодефіцитні стани:

* синдром Клайнфельтера;
* синдром Віскотта-Олдріча;
* варіабельний імунодефіцитний стан та ін.;

2. Набуті імунодефіцитні стани;

* ятрогенна імуносупресія;
* інфекція ВІЛ;
* набута гіпогамаглобулінемія.

3. Аутоімунні захворювання:

* синдром Шегрена;
* ревматоїдний артрит;
* системний червоний вовчак.

4. Вплив хімічних речовин і лікарських препаратів, фізичних факторів:

* діоксин;
* гербіциди;
* іонізуюча радіація;
* хіміотерапія;
* променева терапія.

5. Інфекційні агенти:

* вірус Епштейна-Барра;
* вірус Т-клітинного лейкоза людини (лімфоми);
* Helicobacter pylori.

**ЛЕКЦІЯ 14**

**Тема:** Загальна і цитогістологічна діагностика Т-клітинної лімфоми.

Під впливом вірусів або інших етіологічних факторів відбувається пух­линна трансформація клітин лімфоїдного ряда. Описані цитогенетичні аномалії, типові для певного варіанта НХЛ. Так, для В-клітинних лімфом характерною є транслокація t (8; 14). При Т-клітинній лімфомі описані транслокації t (10; 14) і t (11; 14). Частіше зустрічаються В-клітинні варіанти НХЛ – 60-80 % випадків.

Встановлено, що при хромосомних транслокаціях, гени, що контролюють синтез важких і легких ланцюгів імуноглобулінів, переміщаються до генів, що регулюють проліферацію і диференціацію.

При НХЛ відбувається експресія протеїна гена bcl-2, що блокує апоптоз пухлинних клітин, що і сприяє їх тривалому виживанню.

У хворих лімфомою високої ступені злоякісності виявляється трисомія по хромосомі 3 [26–28, 30, 38–42, 44].

*Прояви*

Клінічний перебіг НХЛ залежить від ступеня злоякісності лімфоми. У випадку НХЛ низького ступеня злоякісності спостерігається доброякісний перебіг захворювання на протязі багатьох років. Початок захворювання, як пра­вило, не супроводжується погіршенням стану хворого, симптомів інтоксикації немає. У 80-90 % випадків першою ознакою захворювання є збільшення периферичних лімфовузлів. Як правило, на це хворі не звертають уваги, загаль­ний стан хворих не змінюється. Збільшені периферичні лімфовузли щільні, рухливі і неболючі. В наступному при прогресуванні захворювання появля­ються симптоми інтоксикації, характерні для пухлини – нічна пітливість, загальна слабість, схуднення.

*При НХЛ низької ступені злоякісності характерними є:*

* вогнищевий характер лімфоїдної проліферації, втягнення в патоло­гіч­ний процес переважно певного органа;
* доброякісний перебіг захворювання на протязі 10-20 років;
* біля 25% випадків може відбутися трансформація в лімфому високої ступені злоякісності, яка дуже чутлива до хіміотерапії та опромінення, після чо­го може наступити повна ремісія;
* в загальному аналізі периферичної крові спостерігається невисокий лім­фоцитоз;
* часто секретується моноклональний імуноглобулін (частіше Іg M);
* в біоптатах лімфатичних вузлів спостерігається проліферація зріло­клітинних лімфоцитів.

Клінічна картина залежить від локалізації первинного вогнища, поши­реності пухлини та вираженості симптомів інтоксикації.

В 15-30 % хворих в процес втягується лімфатичне глоткове кільце Вальдейєра, часто збільшується селезінка, лімфатичні вузли черевної порож­нини, печінка, можливе втягнення в патологічний процес шлунково-кишкового тракту.

Пораження глоткового (Вальдейєрового) кільця супроводжується від­чуттям закладеності носа, глухістю голоса, голос може стати “сиплим”, пору­шується дихання.

Коли в процес втягнені абдомінальні лімфовузли, кишечник (частіше ілеоцекального кута) в клінічній картині захворювання спостерігається здуття живота, затримка стільця, болі в животі.

При пораженні шкіри спостерігаються висипання різного типу, еритема, ознаки сверблячого дерматита, що є характерним для синдрома Сезарі (“грибо­видний мікоз”).

ЦНС може поражатися при кожній первинній локалізації НХЛ, може спо­сте­рігатися інфільтрація мозкових оболонок, черепномозкових нервів, внутрічерепна пухлина з відповідною симптоматикою.

Можливе втягнення в патологічний процес кісткової тканини, що супро­воджується осалгіями, вогнищами розрідження кісткової структури.

70-80 % пацієнтів з агресивною формою НХЛ і ЛГМ в ІІ-ІІІ стадії дося­гають повної ремісії при проведенні сучасних схем хіміотерапії. 20-30 % хворих залишаються рефрактерними до первинної комбінованої терапії. У 30-40 % пацієнтів, які позитивно відповіли на початкову терапію, особливо у тих, хто відноситься до групи високого ризику, хвороба рецидивує.

майже половина пацієнтів з агресивними формами НХЛ і ЛГМ, які відносяться до групи високого ризику, не виліковуються з допомогою стандартної хіміотерапії. Таким пацієнтам призначається ТСК.