**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ**

**КАЗАХСТАН**

**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**им. С. Д. АСФЕНДИЯРОВА**

80-летию КазНМУ

им. С. Д. Асфендиярова

посвящается

**Краснова Светлана Александровна**

**Гемобластозы**

**(Острые и хронические лейкозы).**

**Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение**

**Учебное пособие**

**Алматы, 2011 г.**

УДК 616. 155.392 – 036.11 – 036.12 – 092 – 071 – 07 – 08 (075.8)

ББК 54.11

К 78

Утверждено и разрешено к печати решением Методического Совета Казахского Национального Медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. Протокол № 5 от «23» июня 2011 г.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

**Р. М. Рамазанова -** Алматинский государственный институт усовершенствования врачей, кафедра онкологии д.м.н. профессор

**Э. З. Габбасова–**Казахский Национальный Медицинский университет, кафедра внутренних болезней №3 к.м.н., доцент.

Краснова С. А. Гемобластозы. (Острые и хронические лейкозы). Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. – Алматы, 2011. - 78 с.

ISBN

В данном учебном пособии отмечено, что лейкозы представляют собой опухоли, диффузно поражающие гемопоэтическую ткань костного мозга. Все лейкозы имеют клоновый характер роста, т.е. происходят из одной клетки, подвергшейся мутации, скорость развития которого зависит от доли активно пролиферирующих клеток, скорости гибели клеток и других факторов. В клинической практике большое значение придается как острым, так и хроническим лейкозам (хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, эритремия).

В работе представлены сведения по анатомии и физиологии кроветворной системы, этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, классификации, диагностике и лечению острых и хронических лейкозов.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов, врачей интернов, врачей общей практики, врачей-терапевтов.

УДК 616. 155.392 – 036.11 – 036.12 – 092 – 071 – 07 – 08 (075.8)

ББК 54.11

ISBN

© Краснова С.А., 2011

Оглавление

Введение 4

[1. Кроветворение. Схема кроветворения. Нормальная гемограмма 4 2. Анатомия и физиология кроветворной системы, взаимосвязь со всем организмом](#_Toc160908100) 7

3. Гемобластозы, определение, классификация 13

4.Острые лейкозы. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 18

5..Хронические лейкозы (хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, эритремия). Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 37

5.1 Хронический миелолейкоз. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 38

5.2 Хронический лимфолейкоз. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 47

5.3 Эритремия. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 59

[6.](#_Toc160908126) Список использованной литературы 67

7. Тестовые задания по теме: «Гемобластозы. Острые и хронические лейкозы (Хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, эритремия) Эпидемиология. Классификация, клинические проявления. Современные методы диагностики. Принципы терапии» 68

ВВЕДЕНИЕ

Онкогематология является одной из самых динамичных областей медицины, которая особенно активно развивалась в последние годы. Стало известно немало новых научных фактов, в значительной степени изменивших фундаментальные представления в онкогематологии. Полученные, с помощью современных молекулярно-биохимических методов, результаты позволили объяснить структурные изменения генома клетки, ответственные за возникновение и темпы роста опухоли. Появление новых цитогенетических методов позволило выявить специфические хромосомные изменения при значительно большем, чем было известно ранее, число опухолевых заболеваний. Молекулярные исследования измененных участков хромосом привели к открытию генов, участвующих в развитии опухоли. Значительно расширены и уточнены представления о роли цитокинов в кроветворении. Изменились взгляды на патогенез лейкозов. Успехи иммунологии, которая в эти годы развивалась особенно быстро, дали возможность изучить этапы дифференцировки нормальных кроветворных клеток и в большинстве случаев лейкозов, а также судить об уровне, на котором произошла малигнизация, что позволило более точно и детально определить варианты этих заболеваний. В последние годы создана новая классификация лимфом, подробное знакомство с которой необходимо как для морфологов, так и для клиницистов. Активное изучение этиологии, патогенеза, разнообразия клинических проявлений лейкозов связано с тем, что именно лейкозы являются наиболее часто встречающимися заболеваниями кроветворной системы и встречаются чаще всего в молодом возрасте. Совершенно иными стали лечебные подходы при ряде гемобластозов. Использование интенсивной химиотерапии позволяет добиться пятилетней выживаемости у 35-40% взрослых больных острыми миелоидными лейкозами. Внедрение в клиническую практику трансретиноевой кислоты принципиально изменило прогноз при остром промиелоцитарном лейкозе. Применение а-интерферона позволило существенно увеличить продолжительность жизни при хроническом миелолейкозе и продлить ремиссию при множественной миеломе. При гемобластозах полная ремиссия достигается у 60-70% больных.

1. **Кроветворение. Схема кроветворения. Нормальная гемограмма**

**Кроветворение** (гемопоэз) – процесс образования и развития форменных элементов крови в кроветворных органах (рис.1).

Эритроциты, зернистые лейкоциты и тромбоциты образуются в костном мозге (эритропоэз, гранулопоэз, тромбоцитопоэз), лимфоциты – в костном мозге, селезенке и тимусе (лимфоцитопоэз), моноциты в костном мозге (моноцитопоэз).

Все клетки крови имеют одну родоначальную форму – стволовую кроветворную клетку.

Различают три основных отдела клеток - предшественников: отдел стволовых кроветворных клеток, отдел клеток - предшественников миело- и лимфопоэза, отдел унипотентных клеток - предшественников (рис 1).

Схема предусматривает выделение 6 классов клеточных форм:

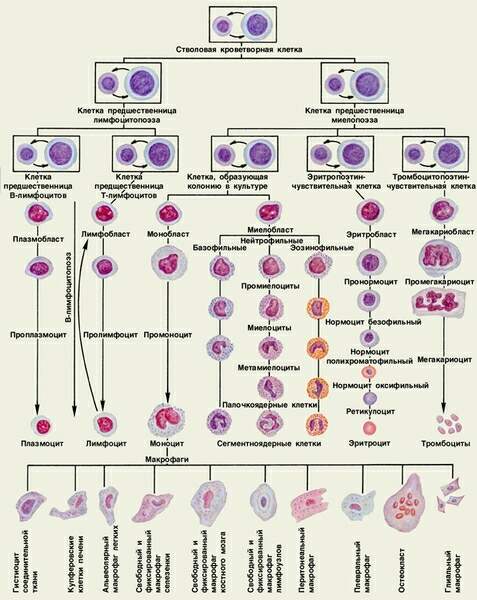


Рис. - 1.Схема нормального кроветворения

I класс полипотентных клеток - предшественников, способных дифференцироваться по всем росткам кроветворения;

II класс частично детерминированных полипотентных клеток -предшественников: это ограниченно полипотентные клетки-предшественники миелопоэза и лимфопоэза с ограниченной способностью к самоподдержанию;

III класс унипотентных клеток - предшественников, не способных к длительному самоподдержанию, но способных к пролиферации и дифференцировке.

Это клетки-предшественники отдельных рядов дифференцировки в кроветворно-лимфатической системе, на уровне которых осуществляется основная количественная регуляция кроветворения. В костном мозге различаются две категории клеток-предшественников лимфоцитов: предшественники В- и Т-лимфоцитов (схема 1).

Клетки трех первых классов схемы кроветворения морфологически неидентифицируемые, существуют в двух формах – бластной и лимфоцитоподобной.

На уровне IV класса появляются принципиальные различия между кроветворной и лимфатической системами. Это морфологически распознаваемые пролиферирующие клетки, дающие начало отдельным рядам миелопоэза (гранулоцитопоэз, моноцитопоэз, эритропоэз, метакариоцитопоэз и лимфопоэз). В

V класс входят созревающие клетки, в VI – зрелые клетки с ограниченным жизненным циклом.

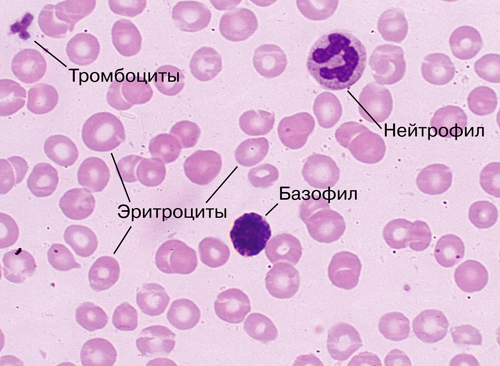


Рис. 2 - Элементы крови в норме

Для гранулоцитопоэза первая морфологически распознаваемая клетка – миелобласт, последняя пролиферирующая клетка ряда – миелоцит. Метамиелоцит и палочкоядерный гранулоцит – класс созревающих клеток (V класс), зрелая клетка – сегментоядерный гранулоцит (VI класс).

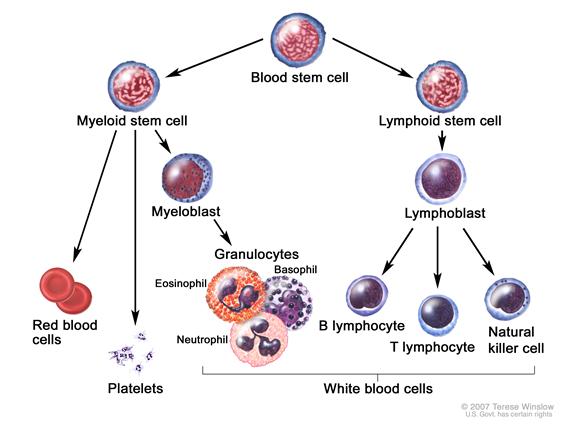


Схема 1 -Схема нормального лейкопоэза

1. **Анатомия и физиология кроветворной системы, взаимосвязь со всем организмом**.

Кровь – внутренняя среда организма, жидкость, содержащая клеточные элементы, заключенная в кровеносной системе и пребывающая в постоянной циркуляции благодаря деятельности сердца и экстракар­диальных факторов. Характер распределения крови в органах человека представлен на схеме 2.

Основные функции крови:

– транспортная, осуществляется путем доставки на периферию к тканям и клеткам тела кислорода из легких, который необходим для окислительных процессов, а также питательных веществ из кишечника (белков, углеводов, жиров, витаминов, солей, воды);

– удаление СО2 и продуктов обмена через экскреторные системы (легкие, кишечник, печень, почки, кожу);

– участие в процессах нейрогуморальной регуляции;

– защитная (клеточный и гуморальный иммунитет);

– участие в физико-химической регуляции гомеостаза (температурного, коллоидно-осмотического, кислотно-щелочного, онкотического, химического).

Среднее количество крови в организме взрослого человека составляет около 5 л, что соответствует 1/11–1/14 массы тела, большая часть которой находится во внутренних органах (схема 1). Удельный вес крови человека в норме составляет 1,050–1,060; вязкость 4,0–5,0; осмотическое давление 7,7–8,1 атмосфер; онкотическое давление (осмотическое давление, создаваемое белками) 1/200 осмотического давления плазмы крови; рН 7,35–7,45.

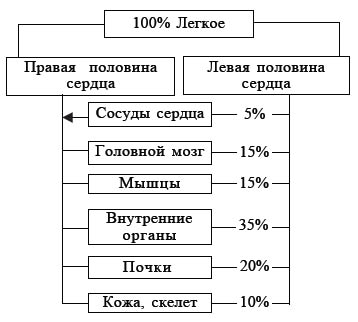


Схема 2 **-** Распределение крови в органах человека

Клеточные элементы составляют примерно 40% объема крови, 60% приходится на ее жидкую часть–плазму. Объемные соотношения между плазмой и форменными элементами определяют с помощью гематокрита–стеклянного капилляра, разделенного на 100 равных частей.

Эритроцит живет в кровяном русле около 100–120 суток.

Продолжительность циркуляции ней­трофила, выражаемая временем полувыведения радиоактивной метки, около 4–10 часов.

Время полувыведения моноцита–около 72 часов, затем он переходит в ткани, где превращается в блуждающий или фиксированный макрофаг; срок его жизни в тканях не ясен.

Эозинофилы находятся в крови около 5 часов, затем также мигрируют в ткани.

Лимфоциты представляют собой неоднородную группу клеток: одни клетки живут часы, другие – годы. Тромбоциты находятся в кровяном русле 8–9 суток.

**Клинический анализ периферической крови**

Общий анализ крови включает определение количества форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), исследование лейкоцитарной формулы, определение скорости оседания эритроцитов и содержания в них гемоглобина (Таблица 1).

**Форменные элементы крови**

Различаются три основные группы форменных элементов крови: красные кровяные клетки, или эритроциты; белые кровяные клетки, или лейкоциты и лимфоциты; кровяные пластинки, или тромбоциты (рис.2).

**Эритроциты** – двояковогнутые безъядерные клетки (дискоциты) диаметром 7–8 микромикрон, площадью 140 микромикрон2, объемом 90 микромикрон3, толщиной 1–2,4 микромикрон (Рис. 1). Нормальные показатели количества эритроцитов в крови: у мужчин (4–5,5).1012/л; у женщин (3,7–4,7).1012/л. Эритроциты образуются в костном мозге из эритробластов. За сутки вырабатывается около 200 миллиардов эритроцитов, за секунду 2,5 миллионов. Эритроциты здоровых людей в мазке крови приблизительно равны по размерам, круглые, с равномерной окраской и небольшим просветлением в центре. При различных формах анемий появляются эритроциты неодинакового размера (анизоцитоз), окраски (анизохромия) и формы (пойкилоцитоз). Эритроциты большего диаметра описываются как макроциты, меньшего–микроциты. Основная функция эритроцитов–обеспечение дыхания тканей и перенос в обратном направлении углекислого газа. Сухое вещество эритроцита содержит до 95% гемоглобина.

**Гемоглобин** – дыхательный пигмент, с помощью которого осуществляется транспорт молекулярного кислорода из легких к тканям. Молекула гемоглобина состоит из простетической группы – гема, относящегося к порфиринам, в состав которого входят атом железа и белок типа альбумина – глобин. На долю гема приходится 4% веса молекулы гемоглобина.

В оксигемоглобине и редуцированном гемо­глобине железо находится в двухвалентной закисной форме. Созревающие эритроидные клетки костного мозга постоянно потребляют железо для синтеза гемоглобина. Клетки, содержащие железоположительные включения, называются сидеробластами, сидероцитами и сидерофагами. Разрушение оболочки эритроцитов с выходом гемоглобина в плазму крови называется гемолизом (лаковая кровь). Гемоглобин определяет основную функцию эритроцитов, от его содержания зависит окраска этих форменных элементов крови.

**Осмотическая резистентность эритроцитов.** В норме начало гемолиза отмечается в 0,5–0,45% растворе хлорида натрия, полный гемолиз в 0,4–0,35% растворе. Снижение осмотической резистентности эритроцитов характерно для наследственной сфероцитарной гемолитической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии и некоторых форм наследственных немикросфероцитарных анемий. При талассемии и гемоглобинопатиях резистентность эритроцитов повышена. Гемолиз могут вызывать и другие факторы: химические, термические и биологические.

Увеличение количества эритроцитов в крови наблюдается при эритремии и симптоматических эритроцитозах.

Уменьшение количества эритроцитов характерно для анемии различной этиологии, при железодефицитной анемии количество эритроцитов может находиться на нижней границе нормы или быть несколько уменьшенным.

Нормальные показатели содержания гемоглобина в крови:у мужчин 132–164 г/л, у женщин 115–145 г/л. Повышенное содержание гемоглобина в крови характерно для эритремии и симптоматических эритроцитозов, снижение концентрации гемоглобина  – для всех форм анемий, гемобластозов, злокачественных опухолей, хронических воспалительных процессов.

При некоторых наследственных формах гемолитических анемий возникает необходимость определения отдельных фракций гемоглобина, включая патологические: у взрослых – фракция гемоглобина А (96–98%); гемоглобина F (2%).

Содержание гемоглобина в эритроцитах характеризует цветовойпоказатель*.* Его норма 0,86–1,05. Низкий цветовой показатель (менее 0,8) характерен для хронической железодефицитной анемии, выше 1,05–для фолиево- и цианокобаламиндефицитной анемий. Для более точной характеристики физико-химических свойств эритроцитов подсчитываются другие индексы: среднее содержание гемо­глобина и средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов. Общий объем эритроцитов характеризует взаимоотношение между объемом плазмы крови и эритроцитами.

**Ретикулоциты**– это молодые формы эритроцитов, в цитоплазме которых после потери ядра остались агрегированные клеточные органеллы – рибосомы и митохондрии в виде зернисто-нитчатой субстанции, различаю­щиеся по степени зрелости. Это полихроматофильные клетки. Время их жизни в костном мозге 36–44 ч, в периферической крови 24–29 ч. В норме содержание ретикулоцитов взрослого человека колеблется от 2 до 12% от общего количества эритроцитов.

Увеличенное количество ретикулоцитов является критерием активации кроветворения в костном мозге при гемолитической анемии, после кровопотери, а сниженное характерно для гипопластической анемии.

**Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)**.При отстаивании крови, не свертывающейся вследствие добавления антикоагулянтов, происходит оседание эритроцитов. Норма СОЭ: 1–10 мм/ч у мужчин, 2–15 мм/ч у женщин.

Повышение СОЭ – высокочувствительный неспецифический тест, свидетельствующий о наличии воспалительного процесса.

Реакция ускоряется у женщин при беременности, при голодании. В основе увеличения СОЭ лежат изменения в концентрации различных белков плазмы, связанные с изменением их электрического заряда, но могут играть роль и другие факторы: размеры и форма кровяных телец, изменения в липидном составе плазмы и т. д.

При пониженном числе эритроцитов в крови СОЭ возрастает независимо от природы анемии. Снижение СОЭ наблюдается при эритроцитозах различной этиологии.

Клетки белой крови (белые кровяные тельца) или лейкоциты, которые обеспечивают главным образом иммунитет. Они подразделяются на гранулоциты (зернистые) и агранулоциты (незернистые). В группу гранулоцитов входят ней­трофилы, эозинофилы и базофилы, в группу агранулоцитов лимфоциты и моноциты.

**Лейкоциты.** Норма составляет (4–9).109/л крови. Их количество зависит от скорости образования в лимфатических узлах, селезенке и костном мозге, мобилизации из костного мозга, утилизации и миграции в ткани, захвата легкими и селезенкой, физиологических факторов. Основная функ­ция гранулоцитов (прежде всего нейтрофильных) фагоцитарная, то есть захват и переваривание с помощью гидролитических ферментов чужеродного материала.

При оценке количества лейкоцитов в клинике используется лейкоцитарная формула, то есть процентное соотношение отдельных форм лейкоцитов. В норме эта величина постоянная (Таблица №1).

Таблица №1 - Общий анализ крови (гемограмма)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Эритроциты(у мужчин (4–5,5).1012/л; у женщин (3,7–4,7).1012/л.  Гемоглобин (Нв) у мужчин132–164 г/л, у женщин 115–145 г/л.  ЦП (цветовой показатель) 0,86–1,05.  СОЭ (скорость оседания эритроцитов): 1–10 мм/час у мужчин, 2–15 мм/час у  женщин. | | | | | | | | |
| Число лейко-цитов в 1 мкл | Гранулоциты (нейтрофилы) | | | | | | Агранулоциты | |
| Миело-циты | Мета-миело-циты  (юные) | Палоч  коядер- ные | Сегмен-  тоядер-  ные | Эози-но-  филы | Базо-филы | Лимфо-циты | Моно-циты |
| (4–9). 109/л | 0 | 0-1 | 1-5 | 45-70 | 1-5 | 0-1 | 20-40 | 2-10 |

Повышение числа лейкоцитов до нескольких десятков тысяч свидетельствует о лейкоцитозе и наблюдается при острых воспалительных и инфекционных заболеваниях, сопровождается сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Повышение числа лейкоцитов до нескольких сотен тысяч указывает на лейкоз. При тяжелых инфекционных заболеваниях изменяется морфология нейтрофилов: отмечаются дегрануляция, вакуолизация и т. д.

Уменьшение числа лейкоцитов ниже 4000 указывает на лейкопению, чаще агранулоцитоз. Уменьшение числа белых кровяных телец может быть связано с применением различных лекарств, повышенным радиоактивным фоном, урбанизацией и др. Нейтропенияпроявляется под влиянием цитостатиков, при вол­чанке, ревматоидном артрите, малярии, сальмонеллезе, бруцеллезе, как специфический синдром при СПИДе и облучении.

Лейкоциты нейтрофильные***.*** Содержание в крови 50–75% (2,2–4,2).109/л. Диаметр составляет 10–12 мкм.

Ядро компактное, состоит из 3–4 сегментов, соединенных мостиками; цитоплазма с обильной зернистостью. При инфекциях и воспалениях ней­трофилы выполняют функцию макрофагов - клеток, способных к фагоцитозу.

Лейкоциты эозинофильные*.* Норма 1–5% от общего числа лейкоцитов, (0,1–0,3).109/л. Клет­­ки крупнее нейтрофилов, диаметр до 12 мкм. Ядро состоит чаще из 2–3 сег­ментов. Цитоплазма слегка базофильная, содержит крупную, ярко окрашивающуюся эозином зернистость, дающую положительную оксидазную, пероксидазную, цитохромоксидазную, сукцинатдегидрогеназную, кислофосфатазную реакции. Способны к фагоцитозу, принимают участие в дезинтоксикации продуктов белковой природы и аллергических реак­циях организма. Эозинофилия характерна для гельминтозов, возможна на стадии выздоровления при инфекционных заболеваниях.

Лейкоциты базофильные**.** Содержание в крови 0–1% (до 0,06.109/л). Диаметр от 8 до 12 микромикрон. Ядро широкое, неправильной формы. Цитоплазма содержит крупную зернистость, окрашивающуюся мета­хроматически в фиолетово-черные тона. Участвуют в аллергических реакциях (немедленного и замедленного типов): продуцируют гистамин и гепарин (группа гепариноцитов).

Моноциты/макрофаги**.**Норма составляет 2–10% от общего количества лейкоцитов, (0,2–0,55).109/л. Размеры от 12 до 20 микромикрон. Ядро крупное, рыхлое, с неравномерным распределением хроматина. В крови циркулируют недолго, переходят в ткани, трансформируясь в макрофаги, способны к амебовидному движению, являются ведущими клетками иммунного ответа организма, основная функция –эндоцитоз. Они являются центральным звеном мононуклеарной фагоцитарной системы. Выполняют ряд цитокинзависимых функций: гемопоэтическую, иммуностимулирующую, иммуносупрессивную и противовоспалительную.

Продуктами секреции макрофагов являются:

- протеазы: активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, ангио­тензинконвертаза.

- медиаторы воспаления и иммуномодуляции: интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли α, интерферон γ, лизоцим, фактор активации ней­трофилов, компоненты комплемента С1, С2, С3, С5, пропердин, факторы В, Д, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15.

- факторы роста: КСФ-ГМ, КСФ-Г, КСФ-М, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста.

- фактор свертывающей системы и ингибиторы фибринолиза: V, VII, IX, X, ингибиторы плазминогена, ингибиторы плазмина.

- адгезивные вещества: фибронектин, тромбоспондин, протеогликаны.

*Лимфоциты*.Норма 27–44%, (1,5–2,8).109/л. Клетки размером с эритроцит (7–9 микромикрон). Ядро занимает большую часть клетки, имеет круглую или овальную форму. Структура хроматина компактная. Цитоплазма окрашивается базофильно в голубой цвет. Выделяются Т-лимфоциты (тимусзависимые) и В-лимфоциты (антителообразующие клетки), по морфологии трудно различимые. Лимфоцит играет главную роль в иммунных процессах, являясь носителем иммунологической информации. В крови находятся 4 группы лимфоцитов: большие, малые светлые, малые темные и лимфоплазмоциты. Ядро является доминирующим компонентом клетки. Повышенное количество лимфоцитов (лимфоцитоз) типично для коклюша, инфекционного мононуклеоза, заболе­ваний системы крови.

*Тромбоциты*. Норма (200–400).109/л крови. Мелкие образования диаметром 2–4 микромикрон. Это кровяные пластинки округлой, овальной или неправильной формы. Окрашиваются эозином слабобазофильно, иногда в розовые тона. Представляют собой фрагменты мегакариоцитов. Различают 4 основные формы тромбоцитов:

1. Нормальные (зрелые) округлой формы диаметром 3–4 микромикрон.

2. Юные (незрелые) – клетки несколько больших размеров с базофильной цитоплазмой.

3. Старые – клетки круглой, овальной или зубчатой формы с узким ободком темной «цитоплазмы» с грубой грануляцией.

4. Формы раздражения–клетки больших размеров, вытянутые, с неравномерно разбросанной зернистостью.

Повышение количества тромбоцитов является симптомом первичной тромбоцитемии, наблюдаемой при миелопролиферативных заболеваниях, часто сопровождает хронические воспалительные процессы, а уменьшение воспалительного процесса свидетельствует о торможении образования мегакариоцитов (лейкоз, апластическая анемия, гемоглобинурия). Нарушения функции тромбоцитов могут быть обусловлены генетическими или внешними факторами.

1. **Гемобластозы, определение, классификация**

Гемобластозы- это опухолевый процесс, новообразования, возникающие из клеток кроветворной ткани.

Гемобластозы подразделяются на 2 группы: 1) системные заболевания, диффузно поражающие кроветворную ткань - лейкозы; 2) регионарные заболевания лимфомы, которые образуют солидные опухоли.

Лейкозы представляют собой опухоли, диффузно поражающие гемопоэтическую ткань костного мозга. Уровень заболеваемости лейкозами в разных странах мира колеблется в широком диапазоне: от 3 до 10 человек на 100 000 населения. При этом мужчины болеют различными формами лейкоза примерно в 1,5 раза чаще, чем женщины. Максимальный уровень заболеваемости хроническими лейкозами наблюдается у людей старше 40-50 лет, а острыми - в возрасте до 10-18 лет.

Лейкозы - полиэтиологические заболевания. В возникновении их могут быть повинны различные факторы, способные вызвать мутацию клеток кроветворной системы.

Все лейкозы, как острые, так и хронические, имеют клоновый характер роста, то есть происходят из одной клетки, подвергшейся мутации. Скорость развития процесса зависит от доли активно пролиферирующих клеток, скорости гибели клеток и других факторов. Первичный лейкозный клон обладает генетической нестабильностью, в силу чего подвержен опухолевой прогрессии.

Среди мутагенов следует назвать вирусы, ионизирующее излучение, ряд химических веществ.

Роль вирусов в развитии лейкоза показана в экспериментах на животных. У человека она доказана для острого эндемического Т-лимфоцитарного лейкоза (ретровирус HTLV-I), волосато-клеточного лейкоза (ретровирус HTLV-II) и для лимфомы Беркитта (ДНК-вирус Эпстайна-Барра).

Известно, что ионизирующее излучение способно вызывать развитие лейкоза (радиационные, или лучевые, лейкозы), причем частота мутаций зависит непосредственно от дозы ионизирующей радиации. После атомного взрыва в Хиросиме и Нагасаки заболеваемость острым лейкозом и хроническим миелозом среди облученных возросла примерно в 7,5 раз.

Среди химических веществ, с помощью которых может быть индуцирован лейкоз, большое значение имеют дибензантрацен, бензпирен, метилхолантрен, т. е. бластомогенные вещества.

Последнее десятилетие отмечено постоянным нарастанием интереса широких кругов исследователей к открытому около 40 лет назад явлению, названному «программированная клеточная смерть» или «апоптоз».

Поддержание гомеостаза, в том числе и клеточного, является одним из основных свойств живых существ. Наблюдается уравновешивание процессов клеточной пролиферации и клеточной гибели. Изучению пролиферации посвящены многие исследования, развивается наука «цитокинетика». Значительно меньший интерес существовал в отношении клеточной гибели, которая воспринималась достаточно просто, как реакция на какое-либо повреждение или на старение клетки. Изучение апоптоза в нормальных тканях позволило накопить сведения о развитии этого явления и в дальнейшем правильно трактовать полученные данные. Доказано, что с позиции апоптоза можно объяснить развитие многих патологических процессов, и в первую очередь - пролифкрации клеток.

Молекулярная генетика гемобластозов как отдельное научное направление стала развиваться в связи с успехами цитогенетики.

В последние годы во всем мире продолжается активная исследовательская работа по идентификации генетических аномалий при гемобластозах и изучению их влияния на процессы жизнедеятельности клетки. Известно большое количество генетических нарушений, ведущих к развитию определенных видов опухолевых заболеваний крови.

Детекция аномальных генов в настоящее время является обязательным условием для установления диагноза целого ряда гемобластозов.

В 2001 году Всемирной организацией здравоохранения была принята классификация лейкозов.

В-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

**I. Опухоли из предшественников В-лимфоцитов**

В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток)

**II. Зрелые В-клеточные опухоли (В-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов)**

1. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

2. В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

3. Лимфоплазмоцитарная лимфома

4. Селезеночная лимфома маргинальной зоны

5. Волосатоклеточная лейкоз

6. Плазмоцитарная миелома

7. Моноклональная гаммапатия с неопределенным потенциалом

8. Солитарная плазмоцитома костей

9. Внекостная плазмоцитома

10. Первичный амилоидоз

11. Болезнь тяжелых цепей

12. Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (лимфома лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками; MALT-лимфома)

13.Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны

14. Фолликулярная лимфома

15. Лимфома из клеток зоны мантии

16. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

17. Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома

18. Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома

19. Первичная лимфома серозных полостей

20. Лимфома/лейкоз Беркитта

**III. В-клеточные лимфопролиферативные процессы с неопределенным опухолевым потенциалом**

1. Лимфоматоидный гранулематоз

2. Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, полиморфноклеточное

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

**I. Опухоли из предшественников Т-лимфоцитов**

Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников Т-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток)

**II. Т- и NK-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов**

*Лейкозы и первично диссеминированные лимфомы:*

1. Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

2. Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов

3. Агрессивный NK-клеточный лейкоз

4. Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых

*Кожные лимфомы*

1. Грибовидный микоз

2. Синдром Сезари

3. Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома

4. Лимфоматоидный папуллез

**III. Другие экстранодальные лимфомы**

1. Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип

2. Т-клеточная лимфома типа энтеропатии

3. Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

4. Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки

**IV. Лимфомы лимфатических узлов**

1. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

2. Лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная

3. Анапластическая крупноклеточная лимфома

**V. Опухоль неопределенной дифференцировки**

Бластная NK-клеточная лимфома

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

1. **Нодулярный тип лимфоидного преобладания**

**II. Классическая лимфома Ходжкина**

1. Нодулярный склероз

2. Смешанно-клеточный вариант

3. С большим количеством лимфоцитов

4. С истощением лимфоидной ткани

Все лимфомы разделяют на 2 большие группы: [лимфогранулематоз](http://www.gemclinic.ru/limfogr1.php) (другое название болезнь Ходжкина) и [неходжкинские лимфомы](http://www.gemclinic.ru/limf1.php).

**4. Острые лейкозы. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение**

Острые лейкозы представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови - гемобластозов, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением ими нормальных элементов гемопоэза и инфильтрацией ими различных тканей и органов.

Острые лейкозы - клональные (онкологические) заболевания, первично возникающие в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови. Следствием мутации является потеря потомками мутировавшей клетки способности к дифференцировке до зрелых клеток крови. Клеточным (морфологическим) субстратом острых лейкозов являются бластные клетки.

Острые лейкозы – это довольно редкое заболевание и составляет лишь 3% злокачественных опухолей человека. Однако среди гемобластозов острые лейкозы занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. При правильном и своевременном лечении прогноз для детей часто благоприятен.

**Эпидемиология острых лейкозов.**

Во всем мире наметилась тенденция к увеличению заболеваемости острыми лейкозами. Структура встречаемости острых лейкозов в значительной степени зависит от возраста. Острый лимфолейкоз регистрируются у 80-90% детей и только у 10-20% взрослых. Отмечается два возрастных пика заболеваемости. Первый пик наблюдается у детей в возрасте 3-5 лет. Второй пик приходится на возраст 50 лет. При остром лимфолейкозе медиана возраста составляет 10 лет. Во всех возрастных группах болеют чаще мужчины.

На долю острого миелоидного лейкоза приходится от 15 до 20% всех острых лейкозов у детей в возрасте до 15 лет и свыше 80% у взрослых, пик заболеваемости у которых регистрируется в возрасте старше 55 лет. Острый миелолейкоз - это болезнь пожилых людей, и медиана возраста при этом заболевании составляет 60-65 лет.

**Этиология острых лейкозов**

Для острых лейкозов, как и для большинства других опухолевых заболеваний, невозможно выделить специфический этиологический фактор.

Считается, что возникновение острого лейкоза могут обусловить следующие факторы:

1. неустановленные (чаще всего),
2. наследственные:
3. синдром Дауна
4. синдром Блума
5. анемия Фанкони
6. атаксия-телеангиэктазия
7. синдром Клайнфелтера
8. несовершенный остеогенез
9. синдром Вискотта - Олдрича
10. лейкоз у близнецов

Как для опухолевых заболеваний, для острых лейкозов невозможно выделить специфический этиологический фактор. Среди мутагенов следует назвать вирусы, ионизирующее излучение, ряд химических веществ.

1. химические:

Среди химических веществ, с помощью которых может быть индуцирован лейкоз, большое значение имеют бензол, дибензантрацен, бензпирен, метилхолантрен, то есть бластомогенные вещества, а также алкилирующие агенты (хлорамбуцил, мельфалан).

1. радиоактивное облучение

Известно, что ионизирующее излучение способно вызывать развитие лейкоза (радиационные, или лучевые, лейкозы), причем частота мутаций зависит непосредственно от дозы ионизирующей радиации. После атомного взрыва в Хиросиме и Нагасаки заболеваемость острым лейкозом и хроническим миелозом среди облученных возросла примерно в 7,5 раз.

1. предрасполагающие гематологические расстройства (миелодисплазия, апластическая анемия)
2. вирусы HTLV-I, вызывающие Т-клеточный лейкоз и лимфому у взрослых..

Роль вирусов в развитии лейкоза показана в экспериментах на животных. У человека она доказана для острого эндемического Т-лимфоцитарного лейкоза (ретровирус HTLV-I), волосато-клеточного лейкоза (ретровирус HTLV-II) и для лимфомы Беркитта (ДНК-вирус Эпстайна-Барра).

Острый лейкоз является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого происходит нарушение контроля за клеточным циклом, изменение процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток. Тот факт, что патогенез острых лейкозов связан с генетическими поломками, довольно часто подтверждается обнаружением различных хромосомных аберраций (транслокаций, делеций, инверсий и т.д.)

**Патогенез острых лейкозов**

Все острые лейкозы клональны, то есть возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки, которая может относиться как к очень ранним, так и к коммитированным в направлении различных линий кроветворения клеткам - предшественницам.

В основе патогенеза острых лейкозов лежит мутация стволовой клетки крови, что влечет за собой практически полную потерю потомками мутировавшей клетки способности к созреванию. Мутантный клон автономен от каких-либо регулирующих воздействий организма и достаточно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз.

С момента мутации до момента появления клинических и лабораторных признаков заболевания проходит в среднем 2 месяца. За этот период времени количество опухолевых клеток увеличивается с 1 (родоначальница мутантного клона) до 109–1012. Масса такого количества клеток составляет около одного килограмма.

В дебюте острых лейкозов хромосомные аномалии выявляют в 90% случаев.

Так транслокация 15;17 является специфичной для острого промиелоцитарного лейкоза (М3), она выявляется в среднем в 50% случаев.

Транслокация 8;21 чаще всего встречается при остром миелобластном лейкозе (М1).

В трети случаев общего варианта острого лимфолейкоза встречается транслокация 9;22 (филадельфийская хромосома). Клоны клеток с аномалией хромосом не определяются в период ремиссии и появляются вновь при развитии рецидива заболевания.

Степень злокачественности опухолевых клеток при острых лейкозах с течением времени возрастает (как и для других групп опухолей, для острых лейкозов правомочен закон опухолевой прогрессии). Поскольку опухолевые клетки при острых лейкозах в большинстве вариантов изначально имеют выраженный дефект созревания, то большая злокачественность часто проявляется возникновением экстрамедуллярных очагов кроветворения, увеличением пролиферативной активности, развитием резистентности к проводимой терапии.

Следствием мутации стволовой клетки является развитие в костном мозге клона клеток, утративших способность к созреванию. Неопластический клон вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, что приводит к развитию дефицита зрелых клеток в периферической крови. Снижение количества или полное отсутствие зрелых клеток периферической крови обусловливает выпадение соответствующих функций периферической крови, что влечет за собой развитие клинических симптомов заболевания.

**Классификация острых лейкозов**

Дифференциация различных форм острых лейкозов основывается главным образом на особенностях морфологической и цитохимической характеристики бластных клеток.

В настоящее время в клиниках всего мира, так и в Казахстане широко пользуются современной классификацией острых лейкозов FAB (Франко -Американо - Британской, 1976 г.), основанной на клоновой теории их патогенеза и на представлении о том, что каждая опухолевая клетка имеет своего «нормального» предшественника.

Для классификации острого лейкоза FAB классификация использует цитологические особенности бластных клеток. На основании этих признаков проводится подразделение на три варианта - L1, L2 и L3.

Схема 3 - Классификация острых



Лейкозов (FAB)

**FAB-классификация острых лейкозов (Схема 3)  
  
Острые миелобластные лейкозы**  
•  М0 – острый миелобластный лейкоз с минимальной миелоидной дифференцировкой бластов  
•  М1 – острый миелобластный лейкоз без созревания  
•  М2 – острый миелобластный лейкоз с созреванием  
•  М3 – острый промиелоцитарный лейкоз  
•  М4 – острый миеломонобластный лейкоз  
•  М4эоз.- острый миеломонобластный лейкоз с эозинофилией  
•  М5а – острый монобластный лейкоз без созревания  
•  М5б – острый монобластный лейкоз с созреванием  
•  М6 – острый эритромиелоз  
•  М7 – острый мегакариобластный лейкоз  
  
**Острые лимфобластные лейкозы**  
•  L1 – острый лимфобластный лейкоз с микроформой бластов  
•  L2 – острый лимфобластный лейкоз с гетерогенными формами бластов  
•  L3 – острый лимфобластный лейкоз с беркиттоподобными бластами

Объектами цитохимического исследования могут служить мазки периферической крови, пунктаты костного мозга, лейкоконцентрат венозной крови, спинномозговой жидкости, аспираты лимфатических узлов, селезенки, лейкозных инфильтратов различной локализации.

**Клиническая картина острых лейкозов.**

Принадлежность бластных клеток к той или иной линии кроветворения, степень их дифференцировки обусловливают клиническое течение острого лейкоза, терапию, эффективность проводимого лечения и, соответственно, прогноз заболевания.

Различают стадии острого лейкоза:

1. Начальная - оценивается ретроспективно.  
 2. Развернутый период с клиническими и гематологическими проявлениями. Здесь различаются: а) первая атака; б) рецидив болезни; в) второй рецидив и т.д.; г) ремиссия.

Признаки полной клинико-гематологической ремиссии: нормализация общего состояния больного; наличие в миелограмме не более 5% бластных клеток; в крови лейкоцитов не менее 5.109/л; тромбоцитов не менее 100.109/л; бластных элементов в периферической крови нет. Выздоровление-это полная клинико-гематологическая ремиссия на протяжении 5 и более лет,  
 3. Терминальная - отсутствие эффекта от цитостатической терапии, угнетение нормального кроветворения.

Различаются 2 фазы болезни: а) алейкемическая (без выхода бластов в периферическую кровь); 6) лейкемическая (с выходом бластных клеток в периферическую кровь).

Клиническая картина одинакова для всех типов [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)ов. Начало заболевания может быть внезапным. Тяжёлое состояние больного может быть обусловлено выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом (результат тромбоцитопении), дыхательной недостаточностью (вследствие сдавления дыхательных путей увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами).

Возможно постепенное развитие заболевания. Больные жалуются на потерю аппетита, снижение трудоспособности, боли в костях, суставах, опухолевидные образования в области шеи, подмышечных впадинах (увеличенные лимфатические узлы).

Синдромы, обусловленные недостаточностью костного мозга возникают вследствие угнетения нормального кроветворения бластной пролиферацией, к ним относятся:

- Анемический синдром: бледность, одышка, сердцебиение, сонливость.

- Склонность к инфекциям (бактериальным, грибковым и вирусным). В клинической картине наблюдают как лёгкие (локальные) формы инфекций, например кандидозные стоматиты, гингивиты, поражения слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса, так и тяжёлые генерализованные процессы (пневмонии, сепсис).

- Геморрагический синдром. При осмотре выявляют петехии и экхимозы на коже (самопроизвольные, в местах инъекций, механического трения). Возможны интенсивные носовые и тяжёлые внутренние кровотечения (метроррагии, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг).

- ДВС-синдром. При промиелоцитарном [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)е часто развивается ДВС-синдром.

Признаки специфического поражения:

- Интоксикация: лихорадка, снижение массы тела, снижение аппетита, слабость, усиленная потливость.

- Болезненность костей (особенно трубчатых, позвоночника), артралгии.

- Лимфаденопатия. Возможно увеличение любой группы лимфатических узлов. Характеристика: множественные, плотные, эластичные, округлые, могут быть спаяны друг с другом, разных размеров (от 1 до 8 см); пальпация безболезненна. Увеличение брыжеечных лимфатических узлов и гипертрофия червеобразного отростка как лимфоидного органа могут вызывать боль в области живота. Гипертрофированные внутригрудные лимфатические узлы могут привести к сдавлению средостения.

- Печень и селезёнка увеличены.

- Нейролейкемия. Поражение центральной нервной системы (нейролейкемия) возникает особенно часто при остром лимфобластном лейкозе и значительно ухудшает прогноз. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)ных клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга (интратумор, прогностически более тяжёлый тип опухолевого роста). В неврологическом статусе возможны проявления различной тяжести - от лёгкой общемозговой симптоматики (головная боль) до очаговых поражений (нарушение сознания, нарушение зрения, дискоординация движений, дисфазия).

- Также наблюдается гипертрофия дёсен, лейкемиды кожи (специфические узелки) чаще возникают при миеломо-нобластном и монобластном типах острого миелобластного [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а.

- В средостение наблюдается гипертрофия тимуса, что может вызвать сдавление органов средостения.

Среди острых лейкозов чаще встречаются острый миелобластный и лимфобластный лейкозы.

1. Острый миелобластный лейкоз характеризуется прогрессирующим течением, выраженной интоксикацией и лихорадкой, рано наступающей клинико-гематологической декомпенсацией процесса в виде тяжелой анемии, умеренной интенсивностью геморрагических проявлений, частных язвенно-некротических поражений слизистых и кожи.

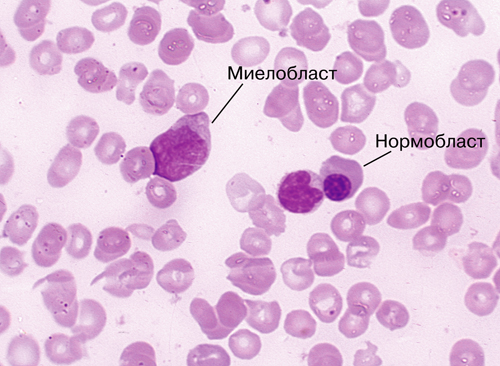


Рис. 3 - Гемограмма при остром миелобластном лейкозе

**схема 4 Клиника лейкоза**



Рис. 4 - Гемограмма при остром миелобластном лейкозе

Основными молекулярными проявлениями, ведущими к формированию лейкемического клона при миелоидных лейкозах, являются либо возникновение специфических транслокаций, как правило, с вовлечением протоокогенов, либо мутации генов, участвующих в контроле пролиферации и дифференцировки миелоидной ткани. Для миелоидных опухолей наиболее характерными являются реципрокные транслокации, при которых происходит обмен генетическим материалом между различными хромосомами с образованием патологических хромосомных структур. Самой известной из этих хромосом является Филадельфийская хромосома.

В периферической крови и костном мозге преобладают миелобласты (Рис. 3,4).

При цитохимическом исследовании выявляется активность пероксидазы, повышение содержания липидов, низкая активность неспецифической эстеразы.

2. Острый лимфобластный лейкоз чаще встречается у детей и у лиц молодого возраста. Характеризуется увеличение какой-либо группы лимфоузлов, селезенки. Самочувствие больных не страдает, интоксикация выражена умеренно, анемия незначительная. Геморрагический синдром часто отсутствует. Больные жалуются на боли в костях. Острый лимфобластный лейкоз отличается частотой неврологических проявлений (нейролейкемия).

В периферической крови и в пунктате присутствуют лимфобласты (молодые крупные клетки с округлым ядром) (Рис. 5). При цитохимическом исследовании: реакция на пероксидазу всегда отрицательная, липиды отсутствуют, гликоген в виде крупных гранул.

Отличительной чертой лимфобластного острого лейкоза является положительный ответ на применяемую терапию. Частота ремиссии отмечается в 50-90% случаев. Ремиссия достигается применением комплекса цитостатических средств.



Рис. 5 - Гемограмма при остром лимфобластном лейкозе

Рецидив болезни может проявляться нейролейкемией, инфильтрацией нервных корешков, костномозговой ткани. Каждый последующий рецидив имеет худший прогноз и течет более злокачественно, чем предыдущий. У взрослых заболевание протекает тяжелее, чем у детей.

Реже встречаются формы острых лейкозов:

- Острый промиелоцитарный лейкоз характеризуется чрезвычайной злокачественностью процесса, быстрым нарастанием тяжелой интоксикации, выраженным геморрагическим синдромом, приводящим к кровоизлиянию в мозг и к гибели больного. Опухолевые клетки с крупной зернистостью в цитоплазме затрудняют определение структур ядра. Геморрагический синдром зависит от выраженной гипофибриногенемии и избыточного содержания в лейкозных клетках тромбопластина. Выход тромбопластина провоцирует внутрисосудистое свертывание

Имеют место положительные цитохимические признаки: активность пероксидазы, увеличение липидов и гликогена, резко положительная реакция на кислую фосфатазу, наличие гликозоаминогликана.

- Острый миеломонобластный лейкоз является субвариантом острого миелобластного лейкоза. По клинической картине они почти идентичны, однако миеломонобластная форма протекает злокачественней, с более выраженной интоксикацией, глубокой анемией, тромбоцитопенией, более выраженным геморрагическим синдромом, частыми некрозами слизистых и кожи, гиперплазией десен и миндалин.

В крови выявляются бластные клетки (крупные, неправильной формы, с молодым ядром, напоминающим по форме ядро моноцита).

При цитохимическом исследовании в клетках определяется положительная реакция на пероксидазу, гликоген и липиды. Характерным признаком является положительная реакция на неспецифическую эстеразу в клетках и лизоцим в сыворотке и моче.

Средняя продолжительность жизни больных вдвое меньше, чем при миелобластном лейкозе. Причиной смерти обычно являются инфекционные осложнения.

- Острый монобластный лейкоз. Клиническая картина напоминает острый миелобластный лейкоз и характеризуется анемийной наклонностью к геморрагиям, увеличением лимфатических узлов, увеличением печени, язвенно-некротическим стоматитом.

В периферической крови анемия, повышенный лейкоцитоз, лимфомоноцитарный профиль, тромбоцитопения. Появляются молодые бластные клетки.

При цитохимическом исследовании в клетках определяется слабоположительная реакция на липиды и высокая активность неспецифической эстеразы.

Лечение редко вызывает клинико-гематологические ремиссии. Продолжительность жизни больного составляет около 8-9 месяцев.

- Эритромиелоз характеризуется тем, что патологическая трансформация кроветворения касается как белого, так и красного ростков костного мозга. В костном мозге обнаруживаются молодые недифференцированные клетки белого ряда и бластные анаплазированные клетки красного ростка - эритро- и нормобласты в большом количестве. Красные клетки больших размеров имеют уродливый вид.

В периферической крови имеется стойкая анемия, анизоцитоз эритроцитов (макроциты, мегалоциты), пойкилоцитоз, полихромазия и гиперхромия. Эритро- и нормобласты в периферической крови встречаются до 200-350 на 100 лейкоцитов. Часто отмечается лейкопения, но может быть умеренное увеличение лейкоцитов до 20-30.109/л. По мере развития болезни появляются бластные формы - монобласты. Лимфаденопатии не наблюдается, печень и селезенка могут быть увеличены или оставаться в норме. Заболевание протекает более длительно, чем миелобластная форма, в некоторых случаях отмечается подострое течение эритромиелоза (до двух лет без лечения).

Острый лейкоз может долгое время скрываться под маской других заболеваний, которые не поддаются обычной терапии.

**Диагностика острых лейкозов**

Диагноз острого лейкоза основывается на выявлении бластных клеток в крови и костном мозге (20%).

Верификация диагноза должна основываться на следующей картине (таблица 2):

- цитоморфологической (выявление бластов),

- цитохимической,

- цитогенетической

- на иммунофенотипировании бластных клеток (выявление кластеров дифференцировки (СД-маркеров).

Таблица №2 - Определяющий метод диагностики вариантов острого лейкоза



**Анализ крови**: нормохромная нормоцитарная анемия; количество лейкоцитов может быть различным низким (ниже 5.109/л), нормальным (от 5.109/л до 20.109/л.), повышенным (свыше 20.109/л., достигая в некоторых случаях 200.109/л); нейтропения (не зависит от общего количества лейкоцитов); абсолютный лимфоцитоз; тромбоцитопения (присутствует почти всегда); «лейкемический провал», что означает присутствие бластов, зрелых форм на фоне отсутствия промежуточных форм; при остром миелобластном [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)е можно обнаружить азурофильные гранулы и палочки Ауэра. Лейкопенический вариант острого лейкоза встречается почти у 50% больных.

**Миелограмма** (количественное определение всех клеточных форм костного мозга) получается при стернальной пункции или трепанобиопсии подвздошной кости (рис 6): увеличение содержания бластных клеток от 20% и до тотального бластоза. Морфология бластов различна в зависимости от типа [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а. Отмечается увеличение промежуточных форм, лимфоцитоз, красный росток кроветворения угнетён (за исключением острого эритромиелоза), мегакариоциты отсутствуют или их количество незначительно (за исключением острого мегакариобластного [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а).

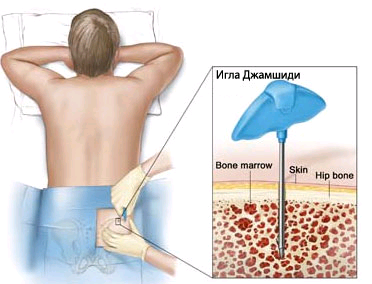


Рис. 6 **–** Методика проведения трепанобиопсии подвздошной кости

 Таблица №3 - **Основные цитохимические характеристики бластных клеток при острых лейкозах**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Форма  лейкоза | Перокси-даза | Липи-ды | PAS-  реакция | Неспеци-фическая  эстераза | Хлорацетат  Эстера-за | Кислая фосфа-таза |  |
| Лимфобластная | - | - | + крупногра-нуллиро-ванная | - | - | в отдель-ных клет-ках |  |
| Миелобластная | + | + | + диффузная | слабо + | + | + |  |
| Монобластная | Слабо + или отрицат. | Сла-бо + или отрицат. | + мелкогра-нуллиро-ванная | + | - | + |  |
| Промиелоцитар-ная | + | + | + диффузная | + | + | + |  |
| Острый эритромиелоз | + | + | + диффузная | + | + | + |  |
| Недифференциро-ванная | - | - | - | - | - | - |  |

**Цитохимическое исследование** - основной метод диагностики форм острых [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)ов. Его проводят с целью выявления ферментов, специфических для различных бластов. Цитохимические методы представляют собой достаточно простые, хорошо воспроизводимые, не требующие сложной аппаратуры методики, которые могут быть освоены в любой лаборатории.

По совокупности цитоморфологических и цитохимических признаков бластных клеток, инфильтрующих костный мозг и циркулирующих в периферической крови, выделяются несколько форм острого лейкоза.

Среди множества клеточных компонентов, таких как неорганические элементы, белки, аминокислоты, углеводы, различные ферменты, которые могут быть определены с помощью цитохимических реакций.

Международный совет по стандартизации в гематологии, в соответствии с FAB-классификацией острых лейкозов, рекомендовал использовать в качестве основных для дифференциальной с помощью цитохимической диагностики следующие: на миелопероксидазу, липиды (окраска Суданом черным), неспецифическую эстеразу, кислую фосфатазу, гликоген с помощью PAS-реакции (Таблица 3).

Иммунофенотипирование бластов проводят автоматизированным методом на проточном цитофлюориметре или иммуноферментным методом на стекле с использованием световой микроскопии. Последний имеет то преимущество, что его можно проводить параллельно с цитохимическим исследованием. Иммунофенотипирование позволяет определить с помощью моноклональных антител наличие или отсутствие кластеров дифференцировки бластных клеток (CD-маркёры). Его проведение в первую очередь необходимо для точной диагностики острого лимфолейкоза, а также в трудных случаях дифференциальной диагностики острых лимфобластных и миелобластных [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)ов.

Иммунодиагностика гемобластозов основана на сопоставлении морфофункциональных характеристик лейкозных бластов и нормальных/нетрансформированных клеток гемопоэза. По мере функционального созревания лимфоидных и миелоидных клеток происходит перестройка генов, кодирующих специфические рецепторы клеток, а значит, происходит изменение набора рецепторов для различных факторов роста, дифференцировки и межклеточного взаимодействия. По набору мембранных и цитоплазматических антигенов можно установить линейную принадлежность, стадию зрелости и функциональное состояние клетки. Сходство между лейкозными и нормальными клетками позволяет установить линейность и стадию созревания патологических клеток, что необходимо для иммунофенотипического диагноза, классификации и прогностической оценки различных типов онкогематологических заболеваний.

Выявление лейкозных бластов в периферической крови и/или костном мозге методом проточной цитометрии основано на отличии их фенотипа от фенотипа неизмененных клеток. Нормальные клетки, сохраняющиеся в некотором количестве даже при выраженной опухолевой экспансии, могут использоваться как внутренний стандарт антигенной экспрессии. Именно уровень антигенной экспрессии и физические характеристики определяют местоположение каждой популяции клеток в многомерном пространстве проточной цитометрии.

При работе с бластными популяциями обогащение образца, т.е. отбор определенных, интересующих клеток можно проводить двумя путями:   
- методом градиентного центрифугирования на градиенте плотности для получения суспензии мононуклеаров (лимфоцитов, моноцитов и бластов). При выраженной клональной пролиферации большинство клеток в суспензии будут представлять собой субстрат опухолевой трансформации, бласты.   
- с помощью гейтирования (селективное гейтирование) по физическим характеристикам клеток и/или на основании экспрессии определенного маркера.  
- определение иммунофенотипического профиля

Цитогенетическое исследование [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)ных клеток позволяет определить хромосомные аномалии и дальнейший прогноз.

**Лечение острых лейкозов.**

Лечение острого [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а проводят в условиях специализированного гематологического или онкологического отделения при наличии изоляторов (боксов), реанимационного оборудования, отделения переливания крови.

**Основные направления терапии**

**Специфическая химиотерапия** направлена на достижение и закрепление ремиссии заболевания, состоит из нескольких этапов, различна для лимфобластного и миелобластного [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)ов. Расчёт доз производят на площадь поверхности тела по таблице Дюбуа с учётом массы тела и роста.

**Сопутствующая терапия.** Её проводят для борьбы с инфекциями, обусловленными агранулоцитозом, для снижения интоксикации при лизисе опухолевого субстрата, для уменьшения побочных токсических эффектов химиотерапевтических препаратов.

**Заместительная терапия** необходима при угрожающей тромбоцитопении, тяжёлой анемии, нарушениях свертывания крови.

**Трансплантация** стволовых кроветворных клеток или костного мозга.

**Химиотерапия**

Лечение химиотерапевтическими препаратами начинают после установления типа (лимфобластный, миелобластный) и варианта острого [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а.Все острые лейкозы лечатся индивидуально по строго соблюдаемым протоколам (программам) полихимиотерапии, которые создаются на основе результатов исследований объединенных гематологических научных групп в различных странах. Лечение миелобластного и лимфобластного лейкозов различное.

*Острый лимфобластный* [*лейкоз*](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)*.*

Лечение острого лимфобластного лейкоза проводят соответственно его иммунофенотипическому варианту, данных цитогенетики. Протоколы лечения в данном случае обязательно включают в свой состав L-аспарагиназу.

Выделяют группы стандартного и высокого риска острого лимфобластного [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а (за исключением варианта В-клеточного острого лимфобластного [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а, который лечат по иной программе).

Стандартный риск

*Индукция ремиссии*. Используют комбинации винкристина в разовой дозе 1,4 мг/м² (не выше 2 мг) внутривенно еженедельно, преднизолона в дозе 60 мг/м² внутрь ежедневно, даунорубицина (рубомицин) в дозе 45 мг/м² внутривенно еженедельно, 5000 ЕД L-аспарагиназы в/в, циклофосфамида в дозе 600 мг/м² внутривенно, цитарабина в дозе 75 мг/м² внутривенно 3 раза в неделю, меркаптопурина в дозе 60 мг/м² внутрь и шести люмбальных пункций с интратекальным введением 15 мг метотрексата, 30 мг преднизолона и 30 мг цитарабина.

*Консолидацию (закрепление) ремиссии* проводят в течение 5 дней на 13, 17-й и, после проведения реиндукции, на 31, 35-й неделе лечения. Применяют два препарата - этопозид (вепезид) 120 мг/м² внутривенно и цитарабин 75 мг/м² внутривенно.

*Реиндукцию ремиссии* проводят с 21-й по 26-ю неделю лечения и далее через 3 месяца после последнего курса консолидации с интервалом 3 месяца в течение 2 лет. Препараты и их дозы аналогичны применяемым при индукции ремиссии.

*Поддерживающую терапию* проводят метотрексатом в дозе 20 мг/м² внутривенно и меркаптопурином в дозе 60 мг/м² внутрь через 3-4 недели после последнего курса консолидации в течение 2 лет.

Высокий риск

Лечение группы высокого риска отличается тем, что после стандартной индукции ремиссии проводят жесткую консолидацию двумя 7-дневными курсами RACOP с интервалом 4-5 недель [даунорубицин (рубомицин) 45 мг/м² внутриненно, цитарабин 100 мг/м² внутривенно, циклофосфамид 400 мг/м² внутривенно, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно, но не более 2 мг и преднизолон 40 мг/м² внутрь)]. После окончания консолидации и оценки результатов в зависимости от получения (А) или отсутствия (В) ремиссии проводят постконсолидационную терапию, включающую:

(А). Протокол лечения стандартного риска, начиная с 6-недельной реиндукции, с последующими двумя курсами поздней консолидации вепезидом и цитарабином, постоянная поддерживающая терапия меркаптопурином и метотрексатом, прерываемая 6-недельными курсами реиндукции, проводимыми с интервалом 3 месяца в течение 2 лет.

(В). Ротирующие курсы RACOP, COAP (циклофосфамид 400 мг/м² внутривенно, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно, цитарабин 60 мг/м² внутривенно, преднизолон 40 мг/м² внутрь) и СОМР (циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенно, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно, метотрексат 12,5 мг/м² внутривенно дважды и преднизолон 100 мг внутрь). Поддерживающая терапия не проводится.

Полихимиотерапия В-клеточного, пре-В-клеточного, Т-клеточного острого лимфолейкоза и лимфосаркомы отличается тем, что при лечении этих форм используют высокие дозы метотрексата (1500 мг/м²), циклофосфамида (1000 и 1500 мг/м²), L-аспарагиназы (10 000 ME). При Т-клеточном ОЛЛ и лимфосаркоме проводят облучение средостения в суммарной дозе 20 Гр.

Острый миелобластный [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)

Программой лечения острого миелобластного лейкоза является "7+3" - "золотой стандарт" полихимиотерапии.

*Индукция ремиссии*. Цитарабин 100 мг/м² внутривенно капельно каждые 12 часов в течение 7 дней, даунорубицин (рубомицин) в разовой дозе 60 мг/м² внутривенно через 2 часа после введения цитарабина в течение 3 дней. Проводят два курса.

*Консолидация ремиссии* - два курса "7+3".

*Поддерживающая терапия* курсами "7+3" с интервалом 6 недель в течение года с заменой рубомицина на тиогуанин в дозе 60 мг/м² 2 раза в день внутрь.

При гиперлейкоцитозе выше 100.109/л перед началом индукционных курсов показана терапия гидроксикарбамидом в дозе 100-150 мг/кг до снижения количества лейкоцитов ниже 50.109/л. Если на фоне гиперлейкоцитоза развиваются спутанность сознания, одышка, на рентгенограмме выявляют усиление сосудистого рисунка лёгких (признак «лейкоцитарных стазов»), необходимо проведение 2-4 сеансов лейкофереза.

*Полную ремиссию* констатируют при наличии в пунктате костного мозга менее 5% бластных клеток при количестве нейтрофилов в периферической крови не менее 1,5.109/л и тромбоцитов не менее 100.109/л. Первую контрольную пункцию проводят на 14-21-й день после первого индукционного курса.

Профилактику нейролейкемии проводят только при острых лимфобластных, миеломонобластном и монобластном [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)ах, а также при всех формах острого миелоидного [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а с гиперлейкоцитозом. Она включает периодическое интратекальное введение трёх препаратов и краниальное облучение в суммарной дозе 2,4 Гр.

Острый промиелобластный [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html).

Одним из важнейших достижений гематологии в последнее десятилетие стало обнаружение дифференцирующего эффекта дериватов ретиноевой кислоты на бластные клетки острого промиелобластного [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а. Появление коммерчески доступного препарата all-трансретиноевой кислоты (ATRA) кардинально изменило судьбу больных с этой формой миелобластного [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)а: из прогностически наименее благоприятного он превратился в наиболее курабельный. ATRA принимают внутрь в дозе 45 мг/м² в два приема за 4 дня до первого индукционного курса "7+3" и до достижения полной ремиссии (но общей продолжительностью не более 90 дней). Такая терапия позволяет получить 85-96% ремиссий и пятилетнюю выживаемость у 78% больных. ATRA при остром промиелобластном [лейкоз](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol112.html)е применяют только при цитогенетическом обнаружении транслокаций t(15;17) и, в меньшей степени, t(l 1;17). При их отсутствии или других вариантах транслокаций all-трансретиноевая кислота не эффективна.

В последнее время в мире разработаны множество новых протоколов лечения.

**Лечение нейролейкемии***.* В случае обнаружения в ликворе при первой диагностической люмбальной пункции цитоза более 103 диагностируется нейролейкемия. Лечение проводится путем введения в спинномозговой канал тех же трех препаратов в дозах, описанных ранее. После первой диагностической пункции первая и последующие лечебные должны проводиться с интервалом в 3 дня, то есть на фоне курса химиотерапии и после него. Эндолюмбальное введение цитостатиков проводится до трех нормальных анализов ликвора, но может быть временно прекращено при развитии глубокой цитопении (лейкоциты <1.109/л, тромбоциты <20.109/л). Последующие пункции выполняются перед каждым очередным курсом индукции/консолидации. С учетом данных международных исследований по лечению острого миелолейкоза, показавших наибольшую эффективность комбинации лучевой и химиотерапии при нейролейкемии, по завершении консолидации ремиссии проводится краниальное облучение в суммарной дозе 24 Гр (по 1,5 Гр ежедневно в течение 16 дней). Затем люмбальные пункции проводятся перед каждым вторым курсом поддерживающей терапии, т. е. 1 раз в 7-8 недель в течение года. В дальнейшем люмбальные пункции проводятся 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет, даже когда системная терапия уже закончена.

Интервалы между курсами. Интервал между окончанием индукции и началом ранней интенсификации, между первым и вторым курсом ранней интенсификации, ранней интенсификацией и профилактикой нейролейкемии и так далее устанавливается строго индивидуально для каждого больного в зависимости от восстановления показателей гемопоэза по периферической крови и миелограмме.

Использование всех протоколов полихимиотерапии требует обязательного проведения профилактики осложнений, основными моментами которой являются: гидратационная терапия (до 2-3 л/м2 в сутки физиологического раствора, раствора глюкозы, неорондекса, реополиглюкина, рондферрина) в сочетании с диуретиками (фуросемид); селективная пероральная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (нистатин, гросептол, ципрофлоксацин, цефалексин, дифлкжан); профилактика ДВС-синдрома (гепарин, этамзилат натрия, овомин); парентеральная антибиотикопрофилактика (пенициллин, ампициллин, оксациллин) и адекватная непрерывная заместительная терапия эритроцитарной массой, тромбоконцентратом и свежезамороженной плазмой. Диспансеризация больных проводится 1 раз в 1-2 месяц.

**Одним из методов лечения острых лейкозов в настоящее время является трансплантация костного мозга, показания приведены в таблице №4.**

Костный мозг производит стволовые клетки. Стволовые клетки развиваются в клетки крови (лейкоциты, тромбоциты и эритроциты). У больных лейкозом, апластической анемией, а также некоторых иммунодефицитных заболеваний, процесс превращения стволовых клеток в клетки крови дает сбой, в результате которого производится чрезмерное количество дефектных или незрелых клеток крови. Незрелые клетки крови препятствуют производству нормальных клеток крови, накапливаются в крови и могут поразить и  другие ткани.

Трансплантация костного мозга успешно используется для лечения пациентов с лейкозом, апластической анемией, лимфомами (лимфома Ходжкина, множественная миелома, иммунная недостаточность, нейробластомы), и при некоторых солидных опухолях (рак груди и рак яичников). Здоровые стволовые клетки пересаживаются реципиенту для возобновления нормального функционирования системы кроветворения.

Трансплантация костного мозга, несмотря на название, является на самом деле является трансплантацией стволовых клеток костного мозга.   Пересадка костного мозга является очень интенсивным методом лечения, поэтому возраст пациента и общее состояние здоровья должны приниматься во внимание при решении вопроса трансплантации. К примеру, обычно пациент должен не старше 65 лет для прохождения такого лечения.

Трансплантация костного мозга возможна тогда, когда активность заболевания находится на как можно на более низком уровне. Идеальная ситуация для пересадки когда пациент в полной ремиссии. Добиться этого состояния можно при помощи химиотерапии и лучевой терапии.

**Таблица 4 - (Harrison). Показания к трансплантации костного мозга**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| . | **Аллотранс-** **плантация** | **Аутотранс-** **плантация** |
| **Злокачественные опухоли** | | |
| Острые лейкозы | + | + |
| Хронический миелолейкоз | + | + |
| Миелодиспластические синдромы | + | — |
| Лимфомы | + | + |
| Лимфогранулематоз | + | + |
| Миеломная болезнь | + | + |
| Хронический лимфолейкоз | + | + |
| Сублейкемический миелоз | + | — |
| Рак молочной железы | — | + |
| Злокачественные опухоли яичка | — | + |
| Рак яичников | — | + |
| Нейробластома | + | + |
| Периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли | — | + |
| Нефробластома (опухоль Вильмса) | — | + |
| Саркома Юинга | — | + |
| **Неопухолевые заболевания** | | |
| Апластическая анемия | + | — |
| Аплазия эритроидного ростка | + | — |
| Пароксизмальная ночная гемоглобинурия | + | — |
| Анемия Фанкони | + | — |
| Серповидноклеточная анемия | + | — |
| Талассемии | + | — |
| Тяжелый комбинированный иммунодефицит | + | — |
| Синдромы недостаточной адгезиилейкоцитов | + | — |
| Тромбастения Гланцмана | + | — |
| Болезнь Гоше | + | — |
| Хроническая гранулематозная болезнь | + | — |
| Синдром Чедиака—Хигаси | + | — |
| Синдром Гурлер (мукополисахаридоз типа IH) | + | — |
| Синдром Гунтера (мукополисахаридоз типа II) | + | — |
| Метахроматическая лейкодистрофия | + | — |
| Адренолейкодистрофия | + | — |
| Синдром Леша-Найхана; | + | — |
| ГликогенозтипаП | + | — |
| Остеопетроз | + | — |
| Лучевая болезнь | + | — |
| Прочие | + | — |

Различают [аллотрансплантаци](http://medicalline.info/infusions/terms/terms.php?op=view&id=138)ю и аутотрансплантацияю костного мозга.

[Аллотрансплантация](http://medicalline.info/infusions/terms/terms.php?op=view&id=138) костного мозга впервые была успешно проведена в конце 60-х гг. ХХ-го столетия, а в 70-х годах получила всеобщее признание.

[Аллотрансплантация](http://medicalline.info/infusions/terms/terms.php?op=view&id=138) - это пересадка стволовых клеток от совместимого по системе HLA (родственного или неродственного) донора.

[Аутотрансплантация](http://medicalline.info/infusions/terms/terms.php?op=view&id=139) подразумевает использование заранее заготовленных собственных стволовых клеток крови или костного мозга реципиента, забор которых производится до начала лечения.

Существует также гаплоидентичная пересадка - пересадка с 50% совместимостью, как правило, от близкого родственника.

**Прогноз острых лейкозов**

Острый лейкоз без лечения приводит к смертельному исходу в течение нескольких недель или месяцев. До появления современных цитостатических препаратов и программ лечения острый лейкоз был быстро прогрессирующим и фатальным во всех случаях заболеванием со средней продолжительностью жизни пациентов 2,5-3 месяца. У большинства больных причиной смерти являлись тяжелые инфекционные осложнения из-за агранулоцитоза и геморрагического синдрома вследствие тромбоцитопении, причиной которых является вытеснение нормального кроветворения опухолевым.

**5. Хронические лейкозы (хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, эритремия)**

Морфологический субстрат хронических лейкозов-это относительно дифференцированные клетки кроветворной ткани. Больные могут жить без лечения в течение нескольких месяцев и лет. Хронические лейкозы нередко трансформируются в острые формы.

В группу хронических лейкозов входят дифференцирующиеся опухоли системы крови, исходящие из костного мозга. Основной субстрат этих лейкозов составляют морфологически зрелые клетки.

Хронические лейкозы подразделяют на миелоидные (хронический миелолейкоз), лимфоидные (хронический лимфолейкоз и волосатоклеточный лейкоз), моноцитарные (миеломоноцитарные), эритроцитарные (истинная полицитемия) и мегакариоцитарные.

Для всех хронических опухолей крови характерно то, что они длительно остаются на стадии моноклоновой доброкачественной опухоли с последующим переходом в злокачественную бластную форму.

Лейкозные клетки являют собой клон-потомство одной мутированной клетки.

Хромосомный анализ, проведенный при хроническом лейкозе, выявил однотипность лейкозных клеток, что явилось доказательством их происхождения из одной клетки.

**5.1** **Хронический миелолейкоз. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение**

**Хронический миелолейкоз –** опухоль,возникающая из ранних клеток, предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм. При хроническом миелолейкозе морфологическим субстратом опухоли являются активно пролиферирующие дифференцирующиеся и зрелые клетки гранулоцитарного ряда.

**Эпидемиология хронического миелолейкоза**

В структуре заболеваемости гемобластозами хронический миелолейкоз занимает пятое место (8,9% случаев). Нестандартизованный среднегодовой показатель заболеваемости на 100 000 населения составляет 1 случай. Он диагностируется редко в детском и юношеском возрасте, хронический миелолейкоз одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, болеют обычно люди в возрасте 30-70 лет, в детском и юношеском возрасте заболевание встречается редко. Возрастной пик приходится на 40-50 лет. Среди больных отмечено небольшое преобладание мужчин.

**Этиология хронического миелолейкоза**

Нередко причина возникновения хронического миелолейкоза остается неустановленной, но наиболее частой причиной является ионизирующая радиация, что доказано достоверно статистически. Значительное увеличение числа случаев хронического миелолейкоза в Хиросиме и Нагасаки среди лиц, находившихся в зоне действия атомной бомбы, является одним из доказательств роли радиации в его развитии.

Имеются данные о влиянии химических соединений и врожденных дефектах хромосом. Митотический индекс и индекс метки промиелоцитов, миелоцитов костного мозга и периферической крови у больных хроническим миелолейкозом не отличаются от нормативных показателей, в то время как фракция миелобластов характеризуется кинетическими параметрами, обнаруживаемыми при остром [миелобластном лейкозе](http://lekmed.ru/bolezni/opyholi/ostrye-leikozy.html).

**Патогенез хронического миелолейкоза**

В большинстве случаев (80-88%) хронического миелолейкоза выявляется хромосомный маркер опухолевого клона Ph'-хромосома, называемая филадельфийской, которая присутствует почти во всех клетках костного мозга гранулоцитах, моноцитах, эритрокариоцитах и мегакариоцитах, в лимфоцитах ее нет. Эта аномалия часто сочетается с трисомией 8, 9, 19, 21, делецией 5 и с другими дефектами хромосом.

До 95% случаев хронический миелолейкоз-Ph-позитивный и лишь 5-8% регистрируются как Ph-негативный. Иногда встречаются случаи Ph'-негативного варианта заболевания

Хотя возникновение заболевания связано с изменением хромосомного материала, семейной предрасположенности не выявлено, также не установлена ассоциация с HLA-генотипом.

**Клиническая картина хронического миелолейкоза**

Клиническая картина зависит от стадии заболевания. Выделяют 3 стадии хронического миелолейкоза: начальную, развернутую и терминальную (ВОЗ 2001 г.).

**В начальной стадии** хронический миелолейкоз практически не диагностируется или выявляется при случайном исследовании крови, поскольку симптоматика в этот период почти отсутствует.

Имеются жалобы на слабость, потливость, снижение аппетита, похудание, тошноту, повышение температуры тела, одышку, сердцебиение, боли в сердце, боли в костях, в левом или правом подреберье, увеличение периферических лимфатических узлов.

Уже в этой стадии увеличивается селезенка, что вызывает неприятные ощущения в левом подреберье, чувство тяжести, особенно после еды.

**В периферической крови:** постоянный и немотивированный лейкоцитоз (40-70.109/л) с нейтрофильным профилем, сдвигом влево до миелоцитов (рис. 7). Важным гематологическим признаком является увеличение количества базофилов и эозинофилов различной зрелости (рис. 8). Анемия в этот период не наблюдается. Отмечается тромбоцитоз до 600-1500.109/л. Практически эту стадию выделить не удается. Болезнь, как правило, диагностируется на стадии тотальной генерализации опухоли по костному мозгу, то есть в развернутой стадии. Ведущий клинический симптом - спленомегалия как следствие миелоидной метаплазии (инфильтрации) селезенки

**Костный мозг:**

- гиперклеточный, Л/Э 10:1

- увеличение миелокариоцитов происходит за счет незрелых и зрелых форм гранулоцитов

- количество бластных клеток не превышает 5%

- изредка эритробластоз

- в 1/3 случаев - гиперплазия мегакариоцитов

**Развернутая стадия** характеризуется появлением клинических признаков заболевания, связанных с лейкемическим процессом. Больные отмечают быструю утомляемость, потливость, субфебрильную температуру, потерю веса. Появляются тяжесть и боли в левом подреберье, особенно после ходьбы. При объективном исследовании почти постоянным признаком в этот период является увеличение селезенки, достигающей в ряде случаев значительных размеров. При пальпации селезенка остается безболезненной. Быстрый рост селезенки часто приводит к перисплениту и у половины больных инфарктам селезенки, проявляющиеся острыми болями в левом подреберье с иррадиацией в левый бок, левое плечо, усиливающейся при глубоком вдохе. Печень также увеличена, однако ее размеры индивидуально вариабельны. Функциональные нарушения печени выражены незначительно. Гепатит проявляется диспепсическими расстройствами, желтухой, увеличением размеров печени, повышением прямого билирубина в крови. Лимфаденопатия в развернутой стадии хронического миелолейкоза наблюдается редко, геморрагический синдром отсутствует. Могут наблюдаться нарушения со стороны сердечно - сосудистой системы (боли в сердце, аритмия). Эти изменения обусловлены интоксикацией организма, нарастающей анемией. Присоединяются интеркуррентные заболевания, может возникнуть ДВС-синдром, гиперурикемия и гиперурикозурия.

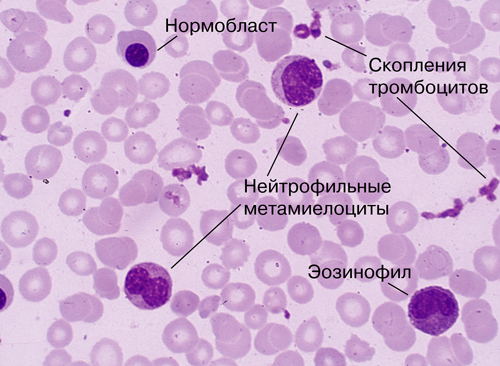


Рис. 7 - Гемограмма при хроническом миелолейкозе

В периферической крови: анемия имеет нормохромный характер, нередко выражен анизо- и пойкилоцитоз. В лейкоцитарной формуле представлен весь гранулоцитарный ряд включительно до миелобластов (бластные клетки 5-10%). Количество лейкоцитов достигает 250-500.109/л.

**Костный мозг:**

- гиперклеточный, Л/Э 20:1 и более

- число незрелых форм гранулоцитов повышается

- количество эритро-кариоцитов уменьшается

- содержание мегакариоцитов в норме

Продолжительность этой стадии без цитостатической терапии составляет 1,5-2,5 года. Клиническая картина при лечении заметно изменяется. Самочувствие больных длительно остается удовлетворительным, сохраняется работоспособность, количество лейкоцитов около 10-20.109/л, прогрессирующего увеличения селезенки не наблюдается. Развернутая стадия у больных, принимающих цитостатики, длится 4-5 лет, а иногда и больше.



Рис. 8 - Гемограмма при хроническом миелолейкозе

**В терминальной стадии** отмечается резкое ухудшение общего состояния, усиление потливости, стойкое немотивированное повышение температуры. Появляются сильные боли в костях и суставах. Важным признаком является появление рефрактерности к проводимой терапии. Значительно увеличена селезенка. Нарастает анемия, тромбоцитопения. При умеренном повышении количества лейкоцитов формула омолаживается за счет увеличения процента незрелых клеток (промиелоцитов, миелобластов и недифференцируемых клеток). Геморрагический синдром, отсутствовавший в развернутой стадии, почти постоянно появляется в терминальном периоде. Опухолевый процесс в терминальной стадии начинает распространяться за пределы костного мозга: возникает лейкемическая инфильтрация нервных корешков, вызывающая радикулярные боли, образуются подкожные лейкемические инфильтраты (лейкемиды), наблюдается саркомный рост в лимфоузлах. Лейкемическая инфильтрация на слизистых оболочках способствует развитию в них кровоизлияний с последующим некрозом. В терминальной стадии больные склонны к развитию инфекционных осложнений, которые нередко являются причиной смерти.

В течении хронического миелолейкоза может наблюдаться развитие бластного криза.

У больных в стадии бластного криза отмечаются резкое ухудшение общего состояния, признаки интоксикации, лихорадка, боли в костях, анемия, геморрагии. В гемограмме и/или в костном мозге обнаруживается значительное количество миелобластов. В единичных случаях выявляются лимфобласты, что свидетельствует о поражении кроветворения на уровне полипотентной стволовой клетки.

**Диагностические признаки бластного криза хронического миелолейкоза**

1. увеличение суммарного количества бластных клеток, промиелоцитов в периферической крови или костном мозге до 20% и более. С учетом морфологических, цитохимических, иммунофенотипических особенностей дластных клеток различают несколько вариантов бластного криза- миелобластный, лимфобластный, монобластный, миеломонобластный, промиелоцитарный, эритробластный, мегакариобластный.

2. метастазы в селезенку, печень, лимфатические узлы, кости, другие органы и ткани.

**Верификация диагноза и дифференциальная диагностика хронического миелолейкоза**

Стадия течения хронического миелолейкоза устанавливается на основании комплекса клинических данных и изменений со стороны кроветворения с учетом данных гемограммы, миелограммы, гистологического исследования. Иногда недостаточно явная клинико-гематологическая картина на начальном этапе заболевания не позволяет уверенно поставить диагноз хронического миелолейкоза. В этих случаях важное значение для диагностики имеет обнаружение Ph'-хромосомы в гранулоцитах, моноцитах, эритро- и мегакариоцитах костного мозга (следует помнить о вариантах хронического миелолейкоза без Ph'-хромосомы).

Иногда приходится дифференцировать хронический миелолейкоз с идиопатическим миелофиброзом (остеомиелосклерозом), при котором в течение многих лет лейкоцитоз в крови не достигает высоких цифр, обнаруживается увеличение селезенки и печени; в трепанобиоптате костного мозга выявляется значительное разрастание фиброзной ткани. В гемограмме при миелофиброзе может наблюдаться тромбоцитоз, в костном мозге — мегакариоцитоз, гиперплазия эритроцитного ростка, иногда сочетающаяся с увеличением количества эритроцитов в периферической крови. В отличие от хронического миелолейкоза не обнаруживается Ph'-хромосома, отмечается характерная рентгенологическая картина костей скелета; прохождение иглы при пункции грудины и трепанобиопсии подвздошной кости затруднено.

Дифференциальный диагноз хронического миелолейкоза должен проводиться прежде всего с лейкемоидными реакциями миелоидного типа (в результате ответа организма на инфекцию, интоксикацию и т. д.).

## Бластный криз хронического миелолейкоза может давать картину, напоминающую острый лейкоз. В этом случае в пользу хронического миелолейкоза свидетельствуют анамнестические данные, выраженная спленомегалия, наличие в костном мозге филадельфийской хромосомы

**Лечение хронического миелолейкоза**

Лечение хронического миелолейкоза определяется стадией заболевания. В случаях слабо выраженных клинико-гематологических проявлений хронической стадии рекомендуют общеукрепляющую терапию, полноценное питание, богатое витаминами, регулярное диспансерное наблюдение. Имеются сведения о благоприятном влиянии на течение заболевания а-интерферона.

Лечение хронического миелолейкоза в развернутой и терминальной стадии имеет свои отличия. **В развернутой стадии** терапия направлена на уменьшение массы опухолевых клеток и ставит своей целью сохранить как можно дольше соматическую компенсацию больных и отсрочить наступление бластного криза.

Лечение в терминальной стадии хронического миелолейкоза при наличии бластных клеток в периферической крови проводят по схемам острого миелобластного лейкоза. ВАМП, ЦАМП, АВАМП, ЦОАП, сочетание винкристина с преднизолоном, цитозара с рубомицином.

Терапия направлена на продление жизни больного, так как получить ремиссию в этом периоде трудно.

Больному рекомендуется ликвидация перегрузок, максимальное пребывание на свежем воздухе, отказ от курения и употребления спиртных напитков. Рекомендуются мясные продукты, овощи, фрукты. Исключается пребывание на солнце, тепловые, физио- и электропроцедуры. В случае понижения показателей красной крови назначаются препараты железа, курсы витаминотерапии В1, В2, В6, С, РР.

Цитостатическая терапия начинается с момента установления диагноза. применяют моно- и полихимиотерапию.

Препараты, применяемые для лечения хронического миелолейкоза:

1. миелосан действует на стволовые кроветворные клетки, менее активно-на клетки-предшественницы отдельных ростков кроветворения и почти не оказывают влияния на быстро пролиферирующие клетки. Терапевтическая доза при лейкоцитозе 110-150.109/л составляет 8 мг/сут, при 90-100.109/л 8-6 мг/сут, при 60-80.109/л 6 мг/сут, при 15-20.109/л 2 мг/сут. После достижения ремиссии проводят поддерживающую терапию в дозе 2-4 мг/сут, 1-3 раза в 7-10 дней.

2. гидроксимочевина (гидреа) также используется в качестве первичного средства лечения хронического лимфолейкоза и влияет на пролиферирующие миелоидные клетки. Суточная доза составляет 40-50 мг/кг массы тела с постепенным снижением под контролем количества лейкоцитов. Курс лечения 2-3 недели.

3. интерфероны-«модификаторы биологического ответа», относятся к группе веществ, изменяющих взаимодействие между опухолью и организмом хозяина и обеспечивающие лечебный эффект благодаря первичному усилению ответа организма на опухоль. Они оказывают антипролиферативное действие вследствие угнетения ростовых генов в опухолевых клетках, индуцируют клеточную дифференцировку, осуществляют иммунную модуляцию путем активирования макрофагов, природных киллеров и цитотоксических эффективных клеток.

4. допан используют при значительной спленомегалии, когда другие противолейкозные средства малоэффективны, его назначают по 6-10 мг/сут однократно, 1 раз в 4-6-10 и более дней. Интервалы между отдельными приемами зависят от скорости и степени уменьшения числа лейкоцитов и размеров селезенки. Лечение допаном прекращают при снижении количества лейкоцитов до 5-7.109/л. Допан может быть рекомендован и для поддерживающего лечения по 6-10 мг 1 раз в 2-4 недель под контролем данных гемограммы.

5. В последнее время в практике все шире стал использоваться препарат гливек - противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы (Bcr-Abl тирозинкиназы)-аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Подавляет пролиферацию Bcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, индуцирует их апоптоз. Не обладает селективностью; in vitro подавляет также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста и фактора стволовых клеток.

При некоторых мутациях связывание с препаратом становится абсолютно невозможным, при других для преодоления резистентности требуются более высокие концентрации препарата (увеличение дозы гливека). Во-вторых, ранние покоящиеся лейкемические клетки-предшественники нечувствительны к гливеку. С практической точки зрения это означает необходимость в постоянном и непрерывном приеме препарата.

6. Новые ингибиторы тирозинкиназ*.* В настоящее время наиболее изученными являются препараты нилотиниб (тасигна, «Новартис») и дасатиниб спрайсел, «Бристоль-Майерс»). Нилотиниб-аналог иматиниба, превосходящий его по эффективности и спектру преодолеваемых мутаций..

Нилотиниб оказался эффективным у больных с резистентностью или непереносимостью гливека. У таких больных нилотиниб индуцирует гематологические ремиссии в 69% и цитогенетические ремиссии в 42% случаев. Аналогичные результаты можно получить и при использовании дасатиниба. Частота серьезных побочных эффектов также сопоставима, хотя их спектр различается. Нужно отметить, что при использовании дасатиниба в максимальной эффективной дозе части больных требовалось снижение дозы из-за развития осложнений.

Лечение хронического миелолейкоза в период бластного криза проводится в зависимости от варианта бластного криза (миелобластный или лимфобластный), при миелобластном кризе применяется миелобластный протокол лечения, при лимфобластном-лимфобластный.

Применяются также:

Лучевая терапия может быть назначена в качестве первичного лечения главным образом в тех случаях, когда основным клиническим симптомом является спленомегалия. При этом уровень лейкоцитов должен быть не ниже 100.109/л. Лучевую терапию прекращают при снижении количества лейкоцитов до 7-20.109/л. Противопоказаниями к облучению служат бластный криз, выраженная анемия, тромбоцитопения. При достижении лечебного эффекта переходят на поддерживающие дозы. Рентгенотерапия и цитостатики должны применяться на фоне еженедельных гемотрансфузий по 250 мл одногруппной крови и соответствующей резус-принадлежности.

При развитии резистентности к цитостатической терапии в стадии прогрессирования процесса может быть использован лейкоцитаферез в сочетании с одной из схем полихимиотерапии. Срочными показаниями к лейкоцитаферезу являются клинические признаки стаза в сосудах головного мозга (головные боли, чувство «тяжести» в голове, снижение слуха, ощущение «приливов»), обусловленные гиперлейкоцитозом и гипертромбоцитозом.

Трансплантация до настоящего времени является наиболее радикальным подходом к терапии хронического миелолейкоза (схема 5). Она обеспечивает развитие клинико-гематологической ремиссии у 70% больных (А.Ю. Зарицкий, 2007 г.). Аллогенная трансплантация в настоящее время является второй линией терапии при первичной и вторичной резистентности к гливеку.

Прогноз этого заболевания неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни - 4,5 года, у отдельных больных - 10-15 лет.

.

схема5-лечение



хронического

миелолейкоза

**5.2** **Хронический лимфолейкоз. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение**

Хронический лимфолейкоз относится к опухолям, первично возникающим в костном мозге в результате опухолевой трансформации чаще В-лимфоцитов, реже Т-лимфоцитов и последующей их моноклональной пролиферацией.

**Хронический лимфолейкоз** - это онкологическое заболевание лимфатической ткани, при котором опухолевые лимфоциты накапливаются в периферической крови, костном мозге и лимфатических узлах. В отличие от острых лейкозов, опухоль растет достаточно медленно, вследствие чего нарушения кроветворения развиваются лишь в поздних стадиях развития заболевания. Хронический лимфолейкоз впервые описан в 1845 году, а в середине 60-х годов охарактеризован Galton и Dameshek как заболевание, сопровождающееся пролиферацией аномальных лимфоцитов.

**Эпидемиология хронического лимфолейкоза**

Хронический лимфолейкоз составляет 30% всех регистрируемых случаев лейкозов в Европе и Америке, значительно реже выявляется в Азии. Частота встречаемости заболевания 2,7-3,0 на 100 тысяч населения.

Болеют в основном лица старше 50 лет, мужчины в два раза чаще, чем женщины. В детском и юношеском возрасте заболевание встречается крайне редко. Заболеваемость хроническим лимфолейкозом наблюдается в 2 раза чаще у представителей белойрасы, чем негроидной.

При хроническом лимфолейкозе субстратом опухоли являются зрелые В-лимфоциты, однако возможен и Т-лимфоцитарный лейкоз. Большинство случаев данного заболевания составляет В-клеточная форма (95%). На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех наблюдений, в основном регистрируемых в странах Азии.

**Этиология хронического лимфолейкоза**

Среди этиологических факторов рассматривается воздействие химических веществ, вирусов. Доказана роль человеческого Т-клеточного вируса I типа (HTLV-I) в развитии Т-клеточного варианта хронического лимфолейкоза. В развитии хронического лимфолейкоза играет большую роль наследственность. Выявлены этнические особенности заболевания (преобладание заболевания среди евреев). В настоящее время показано, хронический лимфолейкоз не индуцируется внешними факторами.

**Патогенез хронического лимфолейкоза**

Хронический лимфолейкоз представляет собой доброкачественную опухоль, ее субстрат составляют преимущественно морфологически зрелые лимфоциты. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, селезенки и печени.

При хроническом лимфолейкозе в опухолевый процесс вовлекаются разные клоны лимфоцитов. К настоящему времени кариологически подтверждена клональность Т- и В- форм хронического лимфолейкоза, также кариологические данные доказывают их мутационную природу.Опухолевая трансформация происходит на уровне ранних В-лимфоцитов с последующим блоком в их дальнейшей дифференцировке и пролиферацией клона опухолевых клеток. Накопление опухолевых клеток связано с нарушением процессов регуляции апоптоза. Доказана сверхэкспрессия генов семейства Всl-2 в опухолевых В-лимфоцитах, блокирующих апоптоз, что способствует удлинению продолжительности жизни этих клеток.

Цитопения при хроническом лимфолейкозе может быть разной природы:

1. Повышается содержание Т–супрессоров в крови и селезенке, при этом подавляется пролиферация клеток–предшественниц эритропоэза, гранулоцито-макрофагальной клетки предшественницы, возможно и общей клетки–предшественницы миелопоэза.

2. Аутоиммунный характер цитопении связан с образованием антител к созревающим клеткам костного мозга или к зрелым элементам крови.

3. Цитолитический процесс может быть обусловлен собственно лейкозными клетками, если они функционально обладают киллерными свойствами.

4. Основными внешними признаками хронического лимфолейкоза являются: лимфатический лейкоцитоз, увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени, что обусловлено разрастанием лимфоцитов.

**Клиническая картина хронического лимфолейкоза**

Хронический лимфолейкоз - это медленно прогрессирующее заболевание. Опухоль постепенно вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, что со временем приводит к развитию недостаточности костномозгового кроветворения. Пролиферация опухолевых В-лимфоцитов в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, реже в других органах (кожа, желудочно-кишечный тракт, почки, легкие и др.) обуславливает клиническую картину заболевания. Чаще всего первым симптомом хронического лимфолейкоза является увеличение размеров лимфатических узлов. Вследствие увеличения селезенки, возможно возникновение ощущения тяжести в животе. Нередко больные испытывают значительную общую слабость, теряют вес, у них повышена частота развития инфекционных заболеваний. Симптомы развиваются постепенно, в течение длительного времени. Примерно в 25% случаев заболевание обнаруживают случайно при анализе крови, назначенном по другому поводу (диспансеризация, обследование по поводу негематологического заболевания).

Существует немало классификаций хронического лимфолейкоза.

В таблице 5 приведена классификация хронического лимфолейкоза (Rai, 1975), отражающая характеристику картины крови (количество лимфоцитов тромбоцитов в периферической крови и в костном мозге), клинических проявлений (гепатомегалия, спленомегалия, лимфоаденопатия) в сравнении с группой риска (от низкой до высокой) и продолжительностью жизни.

Таблица 5 - Классификация хронического лимфолейкоза (Rai K. R. еt al. 1975; Rai K. R. 1978)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стадия** | **Характеристика** | **Группа риска** | **Медиана выживаемости** |
| 0 | Лимфоцитоз в крови (> 15.109/л) и костном мозге (>40%) | Низкая | Более 10 лет |
| I | Лимфоцитоз и лимфаденопатия | Промежуточная | 9 лет |
| II | Лимфоцитоз, сплено-  и/или гепатомегалия, +/- лимфаденопатия | Промежуточная | 6 лет |
| III | Лимфоцитоз и анемия (НЬ<100г/л), +/- лимфа- денопатия, гепатоспленомегалия | Высокая | Менее 3 лет |
| IV | Лимфоцитоз, тромбоцито пения (<100.109/л) неза- висимо от увеличения лимфатических узлов и органов | Высокая | 1.5-2 года |

В классификации хронического лимфолейкоза имеются клинические формы, которые соответствуют классификации ВОЗ (2001 г.).

К ним относятся прогрессирующая, пролимфоцитарная и доброкачественная форма, как вариант течения).

Доброкачественная форма. Об-но: лимфоузлы, селезенка могут быть нормальных размеров либо незначительно увеличены (чаще шейные узлы); консистенция эластическая. Величина узлов годами не меняется.

В анализах крови - очень медленное, заметное лишь на протяжении 2-3 лет (но не месяцев) нарастание лейкоцитоза, редко превышающего 20-30.109/л, абсолютного лимфоцитоза.

Характерен очаговый тип роста опухоли в костном мозге (вспомогательный признак). Так как клетки составляющие «очаг» в костном мозге, более крупные и светлые, чем классические малые лимфоциты, нередко ставится диагноз «метастазы лимфосаркомы».

Отсутствие полиморфизма в гистологическом препарате и наличие «лимфоцитов лимфоцитомы» в цитологическом пунктате костного мозга позволяют установить правильный диагноз.

Дифференциальный диагноз проводят также с прогрессирующей формой лимфолейкоза. Определенных сведений о перерождении в саркому нет.

Прогрессирующая форма. Несмотря на сохраняющееся хорошее самочувствие, размеры лимфоузлов и лейкоцитоз нарастают по месяцам; последний может достигать 100-200.109/л и выше.

Первыми обычно увеличиваются шейные и надключичные лимфоузлы, затем - подмышечные. Консистенция лимфоузлов тестоватая.

Селезенка вначале либо не пальпируется, либо незначительно увеличена, в дальнейшем ее размеры растут.

Дифференциальный диагноз проводят с лимфомой из клеток мантийной зоны. В отличие от последней, в начале болезни нет признаков интоксикации, отсутствует поражение подчелюстных лимфоузлов, нет транслокации t (11;14) и гиперэкспрессии циклина D1, но опухолевые клетки несут поверхностный CD23+. Перерождается в саркому в 1-3% случаев.

Пролимфоцитарная форма. Об-но: селезенка обычно увеличена, лимфоаденопатия умеренная.

В анализах крови невысокий лимфатический лейкоцитоз. В мазке крови преобладают пролимфоциты.

Пролимфоцитарной форме В-клеточного хронического лимфолейкоза иногда сопутствует моноклональная секреция (обычно-IgM). Иммунофенотип соответствует хроническому лимфолейкозу, но CD23 чаще отсутствует.

Дифференциальный диагноз проводят с Т-клеточным хроническим пролимфоцитарным лейкозом (для определения линейной принадлежности опухоли необходимо иммунофенотипирование) и В-клеточным пролимфоцитарным лейкозом (отдельная нозология с другим фенотипом).

Имеются также формы, не соответствующие классификации ВОЗ (абдоминальная, селезеночная, опухолевая, костномозговая).

Существует несколько подходов к определению стадий хронического лимфолейкоза - системы Rai, Binet и Международной рабочей группы по хроническому лимфолейкозу. В основе этих классификаций лежит тот факт, что продолжительность жизни больных хроническим лимфолейкозом зависит от степени распространенности опухоли (числа пораженных групп лимфатических узлов) и степени нарушения кроветворения в костном мозге. Нарушение костномозгового кроветворения, вызванное опухолевым ростом в костном мозге, ведет к развитию анемии (снижению числа эритроцитов в крови) и тромбоцитопении (снижению числа тромбоцитов). Определение стадии хронического лимфолейкоза позволяет принять решение о необходимости проведения лечения, выбрав наиболее приемлемый для данного больного режим терапии.

В соответствии с современной системой стадирования хронического лимфолейкоза, предложенной Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу, выделяют три стадии:

* Стадия А - лимфоцитоз при поражении не более 2-х групп лимфатических узлов (или в отсутствие их поражения); тромбоцитопения и анемия отсутствуют.
* Стадия В - поражены 3 и более группы лимфатических узлов; тромбоцитопения и анемия отсутствуют.
* Стадия С - наличие тромбоцитопении или анемии независимо от числа пораженных групп лимфатических узлов.

В зависимости от наличия тех или иных симптомов, к буквенному обозначению стадии хронического лимфолейкоза могут быть добавлены римские цифры:

I - при наличии лимфаденопатии   
II - при увеличении селезенки (спленомегалии)  
III - при наличии анемии  
IV - при наличии тромбоцитопении

**Диагностика хронического лимфолейкоза**

* **Врачебный осмотр**
* **Клинический анализ крови** с подсчетом лейкоцитарной формулы
* **Исследование костного мозга** позволяет выявить характерную для этого заболевания картину поражения.
* **Иммунофенотипирование** клеток костного мозга и периферической крови выявляет специфические иммунологические маркеры, характерные для опухолевых клеток при хроническом лимфолейкозе.
* **Биопсия пораженного лимфатического узла с его морфологическим и иммунологическим исследованием.**
* **Определение уровня** β 2-микроглобулина помогает прогнозировать течение заболевания.
* **Цитогенетический анализ** позволяет получить данные о характеристике опухолевых клеток, которые в ряде случаев имеют прогностическое значение.
* **Определение уровня иммуноглобулинов** позволяет определить, насколько велик риск развития инфекционных осложнений у данного пациента.

Согласно рекомендациям экспертов ФАБ группы диагноз хронического лимфолейкоза считается установленным при абсолютном количестве лимфоцитов в крови, превышающем 10.109/л, наличии более 30% лимфоцитов в костном мозге и иммунологическом подтверждении существования В-клеточного клона лейкемических клеток.

**Лабораторная диагностика хронического лимфолейкоза**

**В периферической крови в** начальной стадии заболевания отмечается нормальный или незначительно повышенный уровень лейкоцитов, абсолютный лимфоцитоз. Как правило, анемия и тромбоцитопения отсутствуют. В лейкоцитарной формуле процент морфологически зрелых лимфоцитов составляет от 45 до 95%, встречаются единичные пролимфоциты. Имеет место относительная или абсолютная нейтропения. Лимфоциты периферической крови характеризуются небольшими размерами (7-10 мкм), округлым ядром, грубым, тяжистым распределением хроматина (крупноглыбчатый), отсутствием нуклеол, узкой, слабобазофильного цвета, цитоплазмой. Встречаются клетки цитолиза. Характерные признаки - тени Боткина-Гумпрехта (полуразрушенные ядра лейкозных лимфоцитов) (рис.9).



Рис. 9 - Гемограмма при хроническом лимфолейкозе

В развернутой стадии заболевания нарастает лейкоцитоз, относительный и абсолютный лимфоцитоз, достигающий 600-1000.109/л, нейтропения.

Наблюдается нормохромная анемия и/или тромбоцитопения.

В лейкоцитарной формуле пролимфоциты составляют менее 10%, встречаются при просмотре препарата лимфобласты. Обнаружение лимфоцитов с расщепленными, перекрученными, неправильной формой ядрами, грубой тяжистой или волокнистой структурой хроматина свидетельствует о возможной лейкемизации лимфосаркомы или Т-клеточном варианте хронического лимфолейкоза. В периферической крови могут обнаруживаться единичные миелоциты и метамиелоциты, обычно на фоне инфекционных заболеваний, а также нормобласты. Примерно у 15% больных хроническим лимфолейкозом наблюдается развитие аутоиммунной гемолитической анемии, реже тромбоцитопении за счет образования аутоантител к эритроцитам или эритрокариоцитам костного мозга, тромбоцитам. Развитие анемии сопровождается раздражением красного ростка в костном мозге, ретикулоцитозом, появлением нормобластов в периферической крови, повышением содержания неконъюгированного (непрямого) билирубина в сыворотке крови. Аутоиммунный генез анемии подтверждается положительной прямой пробой Кумбса и другими тестами, выявляющими аутоантитела.

**В миелограмме**: в зависимости от стадии заболевания костный мозг может быть нормо- или гиперклеточным. По данным трепанобиопсии поражение костного мозга носит очаговый или диффузный характер.

Независимо от стадии заболевания диффузная инфильтрация костного мозга лимфоидными клетками сочетается с малой продолжительностью жизни больных (менее 43 месяцев) по сравнению с очаговой инфильтрацией (100 месяцев).

При исследовании костного мозга обнаруживается увеличение числа лимфоцитов до 40-60%. Со временем без лечения число лимфоцитов возрастает до 70-99%, вплоть до тотальной мономорфной лимфоидной инфильтрации.

Уменьшение числа эритрокариоцитов при этом не всегда сопровождается развитием анемии, поскольку общий плацдарм эритроидного кроветворения оказывается еще достаточным. Возможно относительное уменьшение числа гранулоцитов в крови и в костном мозге, но абсолютное их число может быть нормальным или уменьшенным.

На сегодняшний день в диагностике лейкозов применяется **иммунофенотипирование,** которое представляет собой одно из наиболее востребованных клинических приложений проточной цитометрии. Изучены основные критерии выявления лейкозных бластов, верификации их линейной принадлежности и определения аберрантности фенотипа с использованием преимуществ многоцветного анализа. Иммунодиагностика гемобластозов основана на сопоставлении морфофункциональных характеристик лейкозных бластов и нормальных (нетрансформированных) клеток гемопоэза. Нормальный процесс дифференцировки клеток в костном мозге и/или тимусе происходит с определенной, достаточно постоянной скоростью, определяемой потребностью организма в кроветворных и иммунокомпетентных клетках. По мере функционального созревания лимфоидных и миелоидных клеток происходит перестройка генов, кодирующих специфические рецепторы клеток, а значит, происходит изменение набора рецепторов для различных факторов роста, дифференцировки и межклеточного взаимодействия. По набору мембранных и цитоплазматических антигенов можно установить линейную принадлежность, стадию зрелости и функциональное состояние клетки. Для получения подробной характеристики бластов при лимфобластных лейкозах более специфичным является гейтирование. Линейно-ассоциированные лимфоидные бласты В- или Т-клеточного происхождения, обладают, как и лимфоциты, низким уровнем гранулярности и располагаются в строго определенном пространстве гистограммы. В гистограммах здорового костного мозга это пространство обычно пустует, там не располагаются нетрансформированные клетки

**Цитограмма лимфатических узлов.** Характеризуется пролиферацией мономорфной популяции морфологически зрелых лимфоцитов. Подобная цитограмма наблюдается при лимфоцитарной (зрелоклеточной) лимфосаркоме (лимфоме из малых лимфоцитов), но при этом, в отличие от хронического лимфолейкоза, отсутствуют изменения в периферической крови. В то же время, при лейкемизации лимфоцитарной лимфосаркомы картина крови, костного мозга и цитограмма лимфатических узлов аналогичны хроническому лимфолейкозу. Морфологический субстрат и иммунологический фенотип лимфоцитов идентичен, поэтому высказывается точка зрения о различных проявлениях одного и того же опухолевого процесса.

Для данного заболевания в отличие от нормальных В-лимфоцитов и лимфосарком характерна слабая экспрессия поверхностных иммуноглобулинов(чаще slgM, реже IgM +IgD с одинаковыми легкими цепями). Наблюдается гипогаммаглобулинемия со снижением концентрации нормальных иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA), что отражает нарушение гуморального иммунитета и повышает чувствительность больных хроническим лимфолейкозом к инфекциям.

Можно обнаружить белок Бенс-Джонса в моче, значительно реже встречается моноклональный иммуноглобулин в сыворотке крови.

**Цитогенетика.** У 50-60% больных хроническим лимфолейкозом обнаруживают клональные хромосомные аберрации. Наиболее часто - трисомия 12, структурные дефекты в 13, 14 хромосомах. Изучение цитогенетических особенностей клеток имеет прогностическое значение.

**Лечение хронического лимфолейкоза**

В отличие от многих других опухолей, большинство ученых считают, что при хроническом лимфолейкозе не целесообразно проведение терапии в ранних стадиях заболевания. Это обусловлено тем, что у большинства пациентов в начальных стадиях хронического лимфолейкоза заболевание носит «тлеющий» характер, и больные могут долгое время обходиться без лечения, нормально себя чувствуя и сохраняя привычный образ жизни.

Лечение необходимо начинать лишь при появлении признаков прогрессирования заболевания, к которым относят:

- Быстрое нарастание числа лимфоцитов в крови (свыше 150.109/л), удвоение абсолютного числа лимфоцитов в крови менее чем за 12 месяцев,

- Прогрессирующее увеличение лимфатических узлов,

- Значительное увеличение селезенки

- Нарастание анемии и тромбоцитопении

- Увеличение подверженности бактериальным инфекциям,

- Массивная лимфоцитарная инфильтрация костного мозга (более 80%), лимфоцитов в миелограмме),

- Наличие комплексных хромосомных аббераций,

- Продвинутая стадия болезни (С по J. Binet еt al., III-IV по Rai).

- Появление симптомов опухолевой интоксикации - лихорадки, ночных потов, потери веса, выраженной слабости

**Существует несколько подходов к лечению хронического лимфолейкоза**:

**Химиотерапия** препаратом хлорбутин до недавнего времени являлась стандартным методом лечения хронического лимфолейкоза. В настоящее время доказана более эффективно использование новой группы препаратов, так называемых пуриновых аналогов, представителем которой является Флудара.

«Золотой стандарт»: СОР = циклофосфан + винкристин + преднизолон, СНОР = циклофосфан + адриабластин + винкристин + преднизолон, М-2 = винкристин + циклофосфан + BCNU (кармустин) +меофелан (алкеран) + преднизолон

В настоящее время в лечении хронического лимфолейкоза активно используется иммунохимиотерапия. Наибольшее распространение получил режим FCR (табл. 6):

* Флюдарабин (пуриновый аналог)
* [Циклофосфамид](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4) (алкилирующий агент)
* Ритуксимаб (моноклональное антитело к CD20)

Эффективность и относительная безопасность этого протокола была доказана в ряде клинических исследований. Использование FCR в первой линии терапии у больных низкой группы риска позволяет добиться полной ремиссии в 85 % случаев. Резистентость, как правило, обусловлена наличием мутации гена [p53](http://ru.wikipedia.org/wiki/P53), регулирующего процессы репарации ДНК, и отвечающий за апоптоз клетки, то есть ее запрограммированную смерть в случае, например, мутации в ДНК клетки (мутация самого гена П53 делает клетку бессмертной и способной к неограниченному, неконтролируемому делению). В качестве второй линии терапии в настоящее время используется [алемтузумаб](http://en.wikipedia.org/wiki/Alemtuzumab) (моноклональное антитело к CD52).

Высокую эффективность при хроническом лимфолейкозе показали комбинации с использованием митоксантрона, в частности, режим FCM.

Новые препараты (леналидомид, [флавопиридол](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%BB), облимерсен, люмиликсимаб, офатумумаб) и их комбинации в настоящее время проходят заключительные этапы клинических испытаний.

**Таблица 6 -** Моноклональные антитела в клинической практике.

|  |  |
| --- | --- |
| **Препарат** | **Описание** |
| **Препараты, разрешенные к клиническому использованию** | |
| Ритуксимаб (Ритуксан, Мабтера) | Гуманизированное моноклональное антитело против CD20 антигена на поверхности В-лимфоцитов. |
| Бексар | Мышиное моноклональное антитело против CD20, коньюгированное с J131. |
| Ибритумомаб (Зевалин) | Гуманизированное моноклональное антитело против CD20 антигена на поверхности В-лимфоцитов, коньюгированное с Y90. |
| **Препараты, находящиеся в III фазе клинических испытаний** | |
| Алемптузумаб (Кампат) | Гуманизированное моноклональное антитело против CD52 антигена |
| Цетуксимаб (С225) | Моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, HER1). |
| Бевацизумаб (Авастин) | Гуманизированное моноклональное антитело против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). |
| РЭАвак | Моноклональное антитело против РЭА. |
| Линтузумаб (Lintuzumab, Zamyl, HuM195) | Моноклональное антитело против CD33 антигена. |
| **Препараты, находящиеся в I-II фазах клинических испытаний** | |
| Епратузумаб | Гуманизированное моноклональное антитело против CD22 антигена. |
| Hu1D10 | Гуманизированное моноклональное антитело к антигену гистосовместимости HLA-DR. |
| Hu1D10-J131 | Гуманизированное моноклональное антитело к антигену гистосовместимости HLA-DR, меченное радиоактивным йодом J131. |
| Витаксин | Моноклональное антитело к aub3 интегрину |

* К эффективным методам лечения хронического лимфолейкоза относят **биоиммунотерапию с применением моноклональных антител.** Введение этих препаратов позволяет селективно уничтожать опухолевые клетки, не повреждая здоровые ткани организма.
* При неудовлетворительной эффективности других методов лечения, может быть осуществлена **высокодозная химиотерапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток.**
* **Лучевая терапия** применяется в качестве вспомогательного метода лечения при наличии большой опухолевой массы.
* Удаление селезенки **(спленэктомия)** иногда показана при значительном увеличении этого органа.

**Прогноз и исход хронического лимфолейкоза**

Хронический лимфолейкоз является достаточно медленнотекущим заболеванием. Средняя продолжительность жизни составляет около 10 лет.

Многие пациенты ведут нормальную и активную жизнь годами (в некоторых случаях - десятилетиями).

Наиболее часто встречается трансформация хронического лимфолейкоза в пролимфоцитарный лейкоз, что характеризуется нарастанием лейкоцитоза, числа пролимфоцитов, анемии и тромбоцитопении. Эти изменения сопровождаются резкой лимфаденопатией, спленомегалией, развитием рефрактерности к проводимой терапии. В 3-10% случаев наблюдается синдром Рихтера (крупноклеточная анапластическая лимфосаркома). Он характеризуется ухудшением общего состояния больных, развитием общих симптомов, таких как лихорадка, потеря веса, потливость, генерализацией экстрамедуллярного опухолевого процесса с резким увеличением лимфатических узлов и/или экстранодальной локализацией очагов опухолевого роста. Возможна трансформация хронического лимфолейкоза в острый лейкоз (чаще острый лимфобластный лейкоз, L2 вариант). Реже – трансформация в миеломную болезнь.

Средняя продолжительность жизни больных с хромосомными аномалиями значительно короче (7,7 лет), чем без таковых (до 15 лет).

Возможные результаты лечения с учетом критериев, представленных в таблице 7 и 8:

1. полная ремиссия,
2. частичная ремиссия,
3. стабильное состояние
4. прогрессирующее заболевание.

Таблица 7 - Критерии ответа на терапию согласно рекомендациям Национального института рака, США.

|  |  |
| --- | --- |
| Результат терапии | Критерии |
| Полная ремиссия | -отсутствие лимфаденопатии и гепатоспленомегалии,  -отсутствие общих симптомов (усталось, потливость, снижение веса),  -нормальные показатели крови: количество гранулоцитов≥ 1,5.109/л, tr≥100.109/л, количество лимфоцитов<4.109/л, содержание Нв>110 г/л  -в миелограмме трепанобиоптате количество лимфоцитов менее 30%. Если в биоптате костного мозга обнаруживаются нодулярные скопления лимфоцитов, это не противоречит критериям ПР |
| Частичная ремиссия | ->50% уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови,  ->50% уменьшение лимфаденопатии и/или >50% уменьшение размеров селезенки и/или печени + один из указанных выше критериев,  количество гранулоцитов≥1,5.109/л. (или увеличение на 50% по сравнению с исходными данными),  количество tr≥100.109/л. (или увеличение на 50% по сравнению с исходными данными),  содержание Нв>110 г/л (или увеличение на 50% по сравнению с исходными данными). |
| Прогрессиро-вание заболевания | ->50% увеличение в диаметре хотя бы двух лимфатических узлов в течение двух последних осмотров с интервалом в 2 недели. По крайней мере, один лимфатический узел должен составлять >2 см в диаметре, обнаружение новых пальпируемых лимфоузлов.  ->50% увеличение размеров селезенки и/или печени, обнаружение ранее отсутствующих гепато- и спленомегалии,  ->50% увеличение абсолютного количества циркулирующих лимфоцитов (общее количество при этом должно быть не менее 5.109/л)  -трансформация в более агрессивные формы заболевания (синдром Рихтера, пролимфоцитарный лейкоз). |
| Стабильное состояние | Не наступила полная ремиссия, частичная ремиссия, нет признаков прогрессирования заболевания. |

Критерии полной ремиссии и частичной ремиссии, а также стабилизации процесса действительны, если сохраняются в течение 2 месяцев. При составлении заключения о наступлении ремиссии не следует учитывать результаты каких-либо дополнительных анализов.

Таблица 8 - Критерии ответа на терапию, разработанные Международной рабочей группой (1989г)

|  |  |
| --- | --- |
| Результаты терапии | Критерии ответа |
| Полная ремиссия | 1. отсутствие признаков заболевания:   - отсутствие общих симптомов,  - отсутствие лимфоаденопатии,  - отсутствие гепатомегалии и спленомегалии,  - количество лимфоцитов <4.109/л,  - количество гранулоцитов >1?5.109/л,  - количество tr>100.109/л.  2. нормальный количественный состав костного мозга по данным аспирата и трепанобиоптата. Если в биоптате костного мозга обнаруживается нодулярные скопления лимфоцитов, это не противоречит критериям полной ремиссии. |
| Частичная ремиссия | Переход заболевания со стадии С на стадию А или В, со стадии В на стадию А. |
| Стабильное состояние | Изменения стадии заболевания не происходит |
| Прогрессиро-вание заболевания | Переход заболевания со стадии А на стадию В или С, со стадии В на стадию С |

**5.3** **Эритремия. Эпидемиология этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение**

**Эритремия -** хронический лейкоз с перерождением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, сохраняющей способность дифференцироваться по 4 росткам, преимущественно по красному. На определенных этапах заболевания, а иногда и с самого начала, к пролиферации клеток в костном мозге присоединяется миелоидная метаплазия в селезенке.

**Эпидемиология эритремии (полицитемии)**

По разным исследованиям средний возраст заболевших колеблется от 60 лет до 70-79 лет. Молодые люди болеют реже, но болезнь у них протекает тяжелее. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, соотношение приблизительно 1,5:1,0, среди больных молодого и среднего возраста преобладают женщины. Распространенность составляет 29:100000. Установлена семейная предрасположенность к этому заболеванию, что говорит генетической предрасположенности к ней. Среди хронических миелопролиферативных заболеваний эритремия встречается чаще всего..

**Этиология и патогенез эритремии (полицитемии)**

В последнее время на основе эпидемиологических наблюдений выдвигаются предположения о связи болезни с трансформацией стволовых клеток. Наблюдается мутация тирозинкиназы JAK 2 (Янус киназы), где в позиции 617 валин заменён фенилаланином. Однако, эта мутация встречается и при других гематологических заболеваниях, но при полицитемии наиболее часто.

**Клиника эритремии (полицитемии)**

В клинической картине эритремии наблюдается три стадии:

В I стадии, продолжительность которой составляет 5 лет и более, наблюдаются умеренная плетора, селезенка не пальпируется. В крови на этой стадии преобладает умеренный эритроцитоз. В костном мозге картина панмиелоза.

Во IIa стадии (эритремической) выражены плетора, спленомегалия, гепатомегалия, тромбозы, геморрагические осложнения. В периферической крови наблюдается эритремия, тромбоцитоз, нейтрофилез со сдвигом формулы влево. В костном мозге - тотальная трехростковая гиперплазия с выраженным мегакариоцитом.

Во IIb стадии к вышеперечисленным признакам присоединяется миеломная метаплазия селезенки.

III стадия - анемическая. В костном мозге выражен миелофиброз, миелопоэз может быть сохранен или угнетен, возможен переход в острый лейкоз или хронический миелолейкоз.

**Общие жалобы, характерные для эритремии**

Ухудшение кровообращения в органах ведёт к жалобам больных на усталость, головную боль, головокружение, шум в ушах, приливы крови к голове, утомляемость, одышку, мелькание мушек в глазах, нарушение зрения. Артериальное давление повышено, что является компенсаторной реакцией сосудистого русла на увеличение вязкости крови. Часто развиваются сердечная недостаточность, миокардиосклероз.

В связи с гиперпродукцией эритроцитов для данного заболевания характерен синдром плеторы - покраснение кожных покровов, мучительный кожный зуд после умывания, мытья, плавания, эритромелалгии, некрозы пальцев, тромбозы артерий нижних и верхних конечностей. Больные склонны к развитию тромбофлебитов, инсультов, инфаркта миокарда, артериальной гипертонии.

В клинических проявлениях болезни преобладают проявления плеторы и осложнения, связанные с тромбозом сосудов. Основные проявления болезни следующие:

Расширение кожных вен и изменения цвета кожи. На коже пациента, особенно в области шеи, хорошо видны проступающие, расширенные набухшие вены. При полицитемии кожа имеет красно-вишневый цвет, особенно выраженный на открытых частях тела (лице, шее, кистях рук). Язык и губы синевато-красного цвета, глаза как бы налиты кровью (конъюнктива глаз гиперемирована), изменен цвет мягкого нёба при сохранении обычной окраски твердого нёба (симптом Купермана). Своеобразный оттенок кожи и слизистых оболочек возникает вследствие переполнения поверхностных сосудов кровью и замедления её движения. В результате этого большая часть гемоглобина успевает перейти в восстановленную форму.

Кожный зуд. Зуд кожи наблюдается у 40 % пациентов. Это является специфическим диагностическим признаком для болезни Вакеза. Этот зуд усиливается после купания в теплой воде, что связано с высвобождением гистамина, серотонина и простагландина.

Эритромелалгии - кратковременные нестерпимые жгучие боли в кончиках пальцев рук и ног, сопровождающиеся покраснением кожи и появлением багровых цианозных пятен. Появление болей объясняется повышенным количеством тромбоцитов и возникновением в капиллярах микротромбов. Хороший эффект при эритромелалгии отмечается от приёма аспирина

Спленомегалия **-** частый симптом эритремии, увеличение селезенки достигает разной степени, но может быть увеличена и печень. Это обусловлено чрезмерным кровенаполнением и участием гепато-лиенальной системы в миелопролиферативном процессе.

Развитие язв в двенадцатиперстной кишке и желудке.В 10-15 % случаев развивается язва двенадцатиперстной кишки, реже желудка, это связано с тромбозами мелких сосудов и трофическими нарушениями в слизистой оболочке и снижением её устойчивости к Helicobacter pylori .

Возникновение тромбов в сосудах. У больных полицитемией отмечается склонность к образованию тромбов.Раньше тромбоз сосудов и эмболия были главными причинами смерти при полицитемии. Это приводит к нарушению кровообращения в венах нижних конечностей, мозговых, коронарных, селезеночных сосудах. Склонность к тромбозам объясняется повышенной вязкостью крови, тромбоцитозом и изменением сосудистой стенки.

Наличие кровотечений**.** Наряду с повышенной свёртываемостью крови и тромбообразованием при полицитемии наблюдаются кровотечения из десен, из расширенных вен пищевода

Упорные суставные боли и повышение уровня мочевой кислоты.

Многие больные (в 20 %) жалуются на упорные боли в суставах подагрической природы, так как отмечается увеличение уровня мочевой кислоты

Боли в ногах.Многие больные жалуются на упорные боли в ногах, причиной которых является облитерирующий эндартериит, сопутствующий эритремии, и эритромелалгия.

Болезненность плоских костей.При поколачивании плоских костей и давление на них они болезненны, что часто наблюдается при гиперплазии костного мозга.

**Диагностика эритремии (полицитемии)**

Лабораторные показатели при истинной полицитемии

Большое значение при постановке диагноза истинной полицитемии имеет оценка клинических, гематологических и биохимических показателей болезни. Характерный внешний вид больного (специфической окраски кожи и слизистых оболочек). Увеличение селезенки, печени, склонность к тромбозам. Изменение показателей крови: гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. Увеличение массы циркулирующей крови, повышение её вязкости, низкая СОЭ, увеличение содержания щелочной фосфатазы, лейкоцитов, сывороточного витамина В12.Необходимо исключить заболевания, где есть гипоксия и неадекватное лечение витамином В 12.

Для уточнения диагноза необходимо проведение трепанобиопсия и гистологическое исследование костного мозга.

**В периферической крови**: количество эритроцитов увеличено и обычно составляет 6.10¹²/л-8.10¹²/л в 1 л и более. Гемоглобин повышается до 180-220 г/л, цветовой показатель меньше единицы (0,7-0,6). Общий объем циркулирующей крови значительно увеличен в 1,5-2,5 раза, в основном за счет увеличения количества эритроцитов. Показатели гематокрита (соотношение эритроцитов и плазмы) резко меняются за счет повышения эритроцитов и достигает значения 65% и более. Заподозрить эритремию можно у мужчин при наличии Эр.> 5,7.1012/л, Нв>177 г/л, Ht 52%, у женщин Эр.>5,2.1012/л, Нв>172 г/л, Ht 48-40%.

Число ретикулоцитов в крови повышено до 15-20 промилле, что свидетельствует об усиленной регенерации эритроцитов.

Отмечается полихромазия эритроцитов, в мазке можно обнаружить отдельные эритробласты.

Отсутствие вторичных эритроцитозов

Наличие генетических аномалий в клетках костного мозга, кроме наличия хромосомной транслокации Филадельфийской хромосомы или с перестроенным геном BCR ABL

Образование колоний эритроидными клетками in vivo

Увеличено количество лейкоцитов в 1,5-2 раза до 10,0.109/л-12,0.109/л в литре крови (при отсутствии температурной реакции, инфекций и интоксикаций). У некоторых больных лейкоцитоз достигает более высоких цифр. Увеличение происходит за счет нейтрофилов, содержание которых достигает 70-85%. Наблюдается палочкоядерный, реже миелоцитарный сдвиг. Увеличивается количество эозинофилов, реже и базофилов.

Число тромбоцитов увеличено до 400,0.109/л-600,0.109/л в литре крови, а иногда и больше.

Вязкость крови значительно повышена.

СОЭ замедлена (1-2 мм за час).

Увеличивается уровень мочевой кислоты

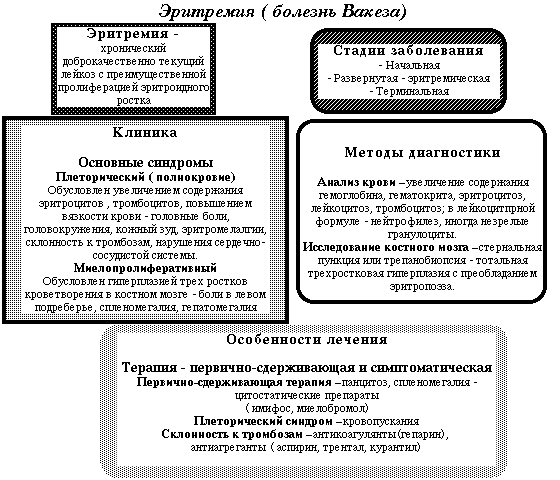
Увеличение содержания щелочной фосфатазы нейтрофильных гранулоцитов более 100 ед. (при отсутствии инфекций).

Уровень сывороточного витамина В12 больше 2200 нг

Низкий уровень эритропоэтина

**В миелограмме:** пункция костного мозга и гистологическое исследование пунктата, полученного с помощью трепанобиопсии, показывают увеличение мегакариоцитов.

109/л



Диагностические критерии истинной полицитемии

(Группа по изучению истинной полицитемии, США)

Категория А:

1. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов у мужчин>36 мл/кг, у женщин>32 мл/кг

2. Нормальное насыщение артериальной крови кислородом (> 92%)

3. Увеличение селезенки.

Категория Б:

1. Количество лейкоцитов в периферической крови>12.109/л (при отсутствии температурной реакции, инфекций, интоксикаций)

2. Количество тромбоцитов в периферической крови>400.109/л

3. Активность щелочной фосфотазы нейтрофилов>100 ед. (при отсутствии температурной реакции, инфекций, интоксикаций)

4. Содержание витамина В12 в крови>900 пг/мл, В12-связывающая способность сыворотки крови>2200 пг/мл

Диагноз истинной полицитемии устанавливают, если имеются все 3 признака категории А или 2 признака категории А и 1 из признаков категории Б.

Дифференциальная диагностика проводится со вторичными (абсолютными и относительными) эритроцитозами.

**Лечение эритремии (полицитемии)**

1. кровопускания,

2. цитостатики–миелосан 4-6 мг в сутки, гидроксимочевина (гидреа) 20-40 мг на кг массы тела,

3. антиагреганты (аспирин в дозе 1 г. в сутки), антикоагулянты (гепарин 20000 ед. в сутки),

4. антигистаминные препараты применяются местно при кожном зуде,

5. свежезамороженная плазма применяется при развитии геморрагического синдрома,

6. в анемической стадии в последнее время применяют спленэктомию.

В основе лечения эритремии лежат уменьшение вязкости крови и борьба с осложнениями - тромбообразованием и кровотечениями. Вязкость крови, напрямую связана с количеством эритроцитов, поэтому кровопускание и химиотерапия (циторедуктивная терапия), уменьшающие массу эритроцитов, нашли применение при лечении истинной полицитемии. Кровопускание остаётся ведущим методом лечения эритремии. Дополнительно применяют средства симптоматического действия. Лечение больного и его наблюдение должно осуществляться гематологом.

**Кровопускание.** Флеботомия - ведущий метод лечения. Кровопускание уменьшает объём крови и нормализует гематокрит. Кровопускание проводят при плеторе и гематокрите выше 55 %. Необходимо поддерживать уровень гематокрита ниже 45 %. Удаляют 300-500 мл крови с промежутками в 2-4 дня до ликвидации плеторического синдрома. Уровень гемоглобина доводят до 140-150 г/л. Перед кровопусканием с целью улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции показано внутривенное введение 400 мл реополиглюкин а и 5000 ЕД гепарин а. Кровопускание уменьшает зуд кожи. Противопоказанием к кровопусканию является увеличение тромбоцитов более 800000. Кровопускание часто сочетается с другими методами лечения.

**Эритроцитоферез.**

**Циторедуктивная терапия.** У лиц с высоким риском тромбозов совместно с кровопусканием или в случае не эффективности поддержания гематокрита только кровопусканием проводят циторедуктивную терапию.

Для подавления пролиферации тромбоцитов и эритроцитов применяют препараты из разных фармакологических групп: антиметаболитов, алкилирующих и биологических веществ. Каждый препарат имеет свои особенности применения и противопоказания.

Назначают имифос, миелосан (бусульфан, милеран), миелобромол, хлорамбуцил (лейкеран). В последние годы применяют гидроксимочевину (гидреа, литалир, сиреа), пипоброман (верците, амедел). Применение гидроксимочевины показано лицам старших возрастных групп. Из биологических веществ применяют рекомбинантный интерферон α-2b (интрон), который подавляет миелопролиферацию. При применении интерферона в большей степени снижается уровень тромбоцитов. Интерферон предотвращает развитие тромбогеморрагических осложнений, уменьшает кожный зуд.

В последние годы сужается применение радиоактивного фосфора (32P). Лечение эритремии радиоактивным фосфором впервые применено Джоном Лоуренсом в 1936 году. Он угнетает миелопоэ, в том числе эритропоэз. Применение радиоактивного фосфора связано с большим риском развития лейкемии.

Для уменьшения количества тромбоцитов применяют анагрелид в дозе 0,5-3 мг в день.

Иматиниб (Imatinib) при истинной полиции не вышло ещё за стадию исследований.

Наиболее часто применяемые схемы лечения

Схемы лечения подбираются гематологом индивидуально для каждого больного.

*Примеры ряда схем:*

флеботомия совместно с гидрооксимочивиной

интерферон совместно с низкими дозами аспирина

флеботомия совместно гидрооксимочивиной и низкими дозами аспирина

флеботомия совместно с интерфероном и низкими дозами аспирина

*Лечение осложнений полицитемии* Для профилактики тромбирования и эмболий применяют дезагрегационную терапию: ацетилсалициловая кислота в дозе (от 50 до 100 мг на день), дипиридамол, тиклопедина гидрохлорид, трентал. Одновременно назначают гепарин или фраксипарин.

*Применение пиявок малоэффективно*.

Для уменьшения зуда кожи нашли применения *антигистаминные препараты-*блокаторы антигистаминных систем H1 систем (зиртек) и параксетин (паксил).

*При дефиците железа применяют*:

андрогенные препараты: винобанин (Winobanin (Danazol®)

эритропоэтин

талидомид (отдельно или совместно с кортикостероидными гормонами)

леналидомид (ревлимид) в комбинации с кортикостероидными гормонами

При развитии *аутоиммунной гемолитической анемии* показано применение кортикостероидных гормонов.

*Для снижения уровня мочевой кислоты* аллопуринол, интерферон α.

*Пересадка костного мозга* при полицитемии применяется редко, так как пересадка костного мозга сама по себе может привести к неблагоприятным исходам.

*При цитопении, анемических и гемолитических кризах* показаны кортикостероидные гормоны (преднизолон), анаболические гормоны, витамины группы В.

*Спленэктомия* возможна только в случае выраженного гиперспленизма. При предположении развития острого лейкоза операция противопоказана.

**Осложнения эритремии (полицитемии)**

Осложнения болезни возникают из-за тромбозов и эмболий артериальных и венозных сосудов головного мозга, селезенки, печени, нижних конечностей, реже в других областей тела. Развиваются инфаркт селезенки, ишемический инсульт, инфаркт сердца, цирроз печени, тромбоз глубоких вен бедра. Наряду с тромбозами отмечаются кровотечения, эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, анемии. Очень часто развиваются желчнокаменная и мочекаменная болезнь из-за повышения концентрации мочевой кислоты, нефросклероз.

**Исход и прогноз эритремии (полицитемии)**

Течение полицитемии хроническое доброкачественное. При современных методах лечения больные живут долго. Длительность жизни с болезнью более 10 лет. Исходом болезни может быть развитие миелофиброз а с прогрессирующей анемии гипопластического типа и трансформация болезни в миелолейкоз.

**6 Список использованной литературы**

1**.** Мухин Н.А., Моисеев В.С., Мартынов А.И. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. – 2-е изд. – М., 2008. Т.1. – 672 с., Т.2. – 592 с.

2. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией: руководство под ред. В.С. Моисеева. – М., 2008. – 832 с.

3. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. – В 4 томах под общей редакцией Комарова Ф.И.. – Изд. 3-е, обновленное и дополненное. - М.: Медицина, 2003-2004.

4. Рябов С.И. Внутренние болезни. - СПб.: СпецЛит, 2004. – 879 с.

5. Мартов В.Ю., Окороков А.Н. Лекарственные средства в практике врача. – 2006. – 960 с.

6. Шулутко Б.И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. - СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2007. – 800 с.

7. Юрковский О.И. Общеклинические анализы в практике врача.- ОАО Издательство «Медицина». - М. – 2008.

8. Комаров Ф. И. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: От симптома и синдрома — к диагнозу и лечению. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 872 с.

* 1. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики.-М., 2007.
  2. Петров В.И., Недогода С.В. Основы доказательной медицины для практических врачей.-М., 2009.
  3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: «Ньюдиамед», 2008.-Т.3
  4. Богданов Н. Клиническая гематология: Руководство для врачей. – Изд-во: Фолиант, 2008. – 488 с.
  5. Бэйн Б., Льюис С.М., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология. – Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 672 с.
  6. Хоффбранд Виктор, Джон Петтит. Гематология. Атлас-справочник. – Изд-во: Практика, 2007. – 408 с.

**7. Тестовые задания по теме:**

«Гемобластозы. (Острые и хронические лейкозы). Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

1. Этиологический фактор развития лейкоза:

А) Внутрисосудистый гемолиз

В) Перенесенные инфекции

С) Длительные интоксикации

D) Ионизирующая радиация  
Е) Инсоляция.

2. Морфологическим субстратом миелобластного лейкоза являются:

А) Гранулоциты

В) Бластные клетки

С) Атипические клетки

D) Плазматические клетки

Е) Ретикулоциты.

3. Критерием постановки диагноза острого лейкоза является обнаружение в костном мозге:

А) 20% и более бластных клеток

В) Мегалоцитов, мегалобластов

С) Жировой инфильтрации

D) Увеличения количества нормобластов

Е) Гиперплазии эритропоэтической ткани

4. Обязательным методом исследования при подозрении на острый лейкоз является:

А) Биопсия селезенки

В) Биопсия печени

С) Биопсия лимфатических узлов

D) Спинномозговая пункция

Е) Стернальная пункция.

5. Кровоточивость десен, кровотечения любой локализации при остром миелоидном лейкозе обусловлены:

А) Ретикулоцитозом

В) Тромбоцитопенией

С) Недостатком факторов свертывания VIII, IX, X

D) Воспалением сосудистой стенки

Е) Гранулоцитопенией.

6. Для лихорадки при лейкозе характерно:

А) Волнообразный характер

В) Возникает при инфекционных осложнениях

С) Исчезает после назначения антибиотиков

D) Исчезает после назначения химиотерапии

Е) Связана с нейролейкемией.

7. Проявление гиперпластического синдрома при остром миелоидном лейкозе:

А) Увеличение селезенки, лимфатических узлов

В) Внутрикожные кровоизлияния

С) Длительная лихорадка, ознобы

D) Падение массы тела, атрофия мускулатуры

Е) Инфекционно-воспалительные заболевания.

8. Трепанобиопсия крыла подвздошной кости проводится:

А) При выраженной анемии

В) Алейкемической форме лейкоза

С) Неинформативности стернальной пункции

D) Подозрении на нейролейкемию

Е) Инфекционных осложнениях.

9. В периферической крови при лимфобластном лейкозе наблюдается:

А) Повышено абсолютное количество лимфоцитов

В) Повышено абсолютное количество нейтрофилов

С) Повышено количество тромбоцитов

D) Количество лимфоцитов резко снижено

Е) Представлены все клетки миелоидного ряда.

10. Одним из основных критериев излеченности лейкоза будет:

А) Уменьшение количества бластных клеток на 50%

В) Уменьшение количества бластных клеток на 70-90%

С) Доведение количества тромбоцитов до 50-80 тысяч

D) Нормализация СОЭ

Е) Наличие в миелограмме не более 5% бластных клеток.

11. Применение полихимиотерапии при лейкозе связано с:

А) Влиянием на фазы клеточного цикла

В) Иммуномодулирующим эффектом

С) Дезинтоксикационным эффектом

D) Противовоспалительным действием

Е) Подготовкой к трансплантации костного мозга.

12. Показания для трансплантации костного мозга является:

А) Пациенты группы высокого риска

В) Отягощенная наследственность

С) Выраженность анемического синдрома

D) Возникновение инфекционных осложнений

Е) Наличие нейролейкемии.

13. Осложнением при трансплантации костного мозга будет:

А) Развитие «бластного» лизиса

В) Отторжение трансплантанта

С) Появление гиперлейкоцитоза

D) Выраженная тромбоцитопения

Е) Агранулоцитоз.

14. Каковы причины развития острых лейкозов?

А) Радиация

В) Голодание

С) Травма черепа

D) Плохое питание

Е) Дефицит йода.

15. Какой лабораторный признак является решающим в диагнозе острого лейкоза?

А) Анемия

В) Лейкопения

С) Тромбоцитопения

D) Бластоз

Е) Ускорение СОЭ.

16. Каковы диагностические критерии острых лейкозов?:

А) Анемия

В) Тромбоцитопения С) Нейтрофильный лейкоцитоз до 100.109/л и выше

D) Бласты более 20%

Е) Повышение цветового показателя.

17. Какое название носит самая тяжелая стадии острых лейкозов?

А) Неполной ремиссии

В) Рецидив С) Терминальная

D) Выздоровление

Е) Рубцевания.

18. Какие цитохимические признаки характерны для недифференцированного варианта острого лейкоза?

A) Шик реакция положительная, миелопероксидаза отрицательная B) Реакция на миелопероксидазу положительная

C) Реакция на миелопероксидазу положительная, реакция на неспецифическую эстеразу отрицательная

D) Все реакции отрицательные

E) Реакция на неспецифическую эстеразу положительная, на миелопероксидазу отрицательная.

19. Какие цитохимические признаки характерны для миелобластного варианта острого лейкоза?

A) Шик реакция положительная, миелопероксидаза отрицательная B) Реакция на миелопероксидазу положительная

C) Реакция на миелопероксидазу положительная, реакция на неспецифическую эстеразу отрицательная

D) Все реакции отрицательные

E) Реакция на неспецифическую эстеразу положительная, на миелопероксидазу отрицательная.

20. Какие цитохимические признаки характерны для лимфобластного варианта острого лейкоза?

A) Шик реакция положительная, миелопероксидаза отрицательная B) Реакция на миелопероксидазу положительная

C) Реакция на миелопероксидазу положительная, реакция на неспецифическую эстеразу отрицательная

D) Все реакции отрицательные

E) Реакция на неспецифическую эстеразу положительная, на миелопероксидазу отрицательная.

21. Какие цитохимические признаки характерны для монобластного варианта острого лейкоза?

A) Шик реакция положительная, миелопероксидаза отрицательная B) Реакция на миелопероксидазу положительная

C) Реакция на миелопероксидазу положительная, реакция на неспецифическую эстеразу отрицательная

D) Все реакции отрицательные

E) Реакция на неспецифическую эстеразу положительная, на миелопероксидазу отрицательная.

22. Какие цитохимические признаки характерны для миеломонобластного варианта острого лейкоза?

A) Шик реакция положительная, миелопероксидаза отрицательная B) Реакция на миелопероксидазу положительная

C) Реакция на миелопероксидазу положительная, реакция на неспецифическую эстеразу отрицательная

D) Все реакции отрицательные

E) Реакция на неспецифическую эстеразу положительная, на миелопероксидазу отрицательная.

23. Укажите основной метод лечения рецидива острого лейкоза:

A) Курсовая полихимиотерапия

В) Курсовая монохимиотерапия

С) Антибиотики

D) Пренизолонотерапия

Е) Иммуннотрансфузионная терапия.

24. Укажите признаки, характеризующие полную клинико - гематологическую ремиссию:

А) В миелограмме бластные клетки не более 5%

В) В миелограмме бластоз не более 20%

С) В миелограмме отсутствие бластов

D) В гемограмме не более 5% бластов

Е) Нормализация гемограммы.

25. Назовите противопоказания к назначению ПХТ:

А) Геморрагический синдром, анемия

В) Нежелание больного к лечению

С) Лимфоцитоз, ускорение СОЭ

D) Бластоз

Е) Гиперлейкоцитоз.

26. Мужчина 27 лет обратился по поводу множественных петехиальных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках. В анализе крови: Нв 100 г/л, Эр. 3.1.1012/л. ЦП 1.0, Л. 41.109/л, миелобласты 56%, лимф 15%, тромбоц. 55. 109/л, СОЭ 46 мм/час. Каков Ваш предварительный диагноз в данном случае?

1. Гипопластическая анемия
2. Хронический миелолейкоз
3. Острый лейкоз
4. Лимфома селезенки
5. Некротическая ангина.

27. Мужчина 27 лет обратился по поводу множественных петехиальных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках. В анализе крови: Нв 100 г/л, Эр. 3.1012/л, ЦП 1.0, Л. 41.1.109/л, миелобласты 56%, лимф 15%, тромбоц. 55.109/л, СОЭ 46 мм/час. Какие изменения в периферической крови могут подтвердить диагноз?

A) Лейкемическое зияние

B) Ускорение СОЭ

C) Снижение гемоглобина

D) Снижение количества тромбоцитов

E) Гиперлейкоцитоз.

28. Мужчина 27 лет обратился по поводу множественных петехиальных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках. В анализе крови: Нв 100 г/л, Эр. 3.109/л, ЦП 1.0, Л. 41.109/л, миелобласты 56%, лимф. 15%, тромбоц. 55.109/л, СОЭ - 46 мм/час. Какое лечение Вы назначите?

A) Преднизолон

B) Полихимиотерапию

C) Монохимиотерапию

D) Воздержаться от лечения

E) Психотерапию.

29. Мужчина 25 лет, жалуется на боли в горле при глотании, кровоточивость десен, слабость потливость, повышение температуры тела до 37.7С. Болен в течение 2 недель. Об-но бледен, пальпируются умеренно увеличенные переднее- и заднешейные лимфоузлы. Зев гиперемирован, отмечается язвенно-некротические налеты на миндалинах, десны разрыхлены. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. В анализе крови: Нв 70 г/л, Л.10.109/л, бластные клетки 76%, СОЭ 27 мм/час. Каким будет Ваш диагноз в данном случае?

1. Гипопластическая анемия
2. Хронический миелолейкоз
3. Острый лейкоз

D) Лимфосаркома селезенки

E) Некротическая ангина.

30. Мужчина 25 лет, жалуется на боли в горле при глотании, кровоточивость десен, слабость потливость, повышение температуры тела до 37.7С. Болен в течение 2 недель. Об-но бледен, пальпируются умеренно увеличенные передне- и заднешейные лимфоузлы. Зев гиперемирован, отмечается язвенно-некротические налеты на миндалинах, десны разрыхлены. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. В анализе крови: Нв 70 г/л, Л.10.1.109/л, бластные клетки 76%, СОЭ 27 мм/час. Какие результаты лабораторных исследований могут подтвердить диагноз?

A) Наличие бластов

B) Ускорение СОЭ

C) Снижение гемоглобина

D) Снижение количества тромбоцитов

E) Гиперлейкоцитоз..

31. Мужчина 25 лет, жалуется на боли в горле при глотании, кровоточивость десен, слабость потливость, повышение температуры тела до 37.7С. Болен в течение 2 недель. Об-но бледен, пальпируются умеренно увеличенные передне- и заднешейные лимфоузлы. Зев гиперемирован, отмечается язвенно-некротические налеты на миндалинах, десны разрыхлены. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. В анализе крови: Нв 70 г/л, Л. 10.1.109/л, бластные клетки 76%, СОЭ 27 мм/час. Какое лечение Вы назначите?

A) Преднизолон

B) Полихимиотерапию

C) Монохимиотерапию

D) Воздержаться от лечения

E) Психотерапию.

32. Какая картина крови соответствует хроническому миелолейкозу?

А) Лейкоцитоз с бластозом, лейкемическим провалом

В) Лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом

С) Гиперлейкоцитоз с развернутой формулой до бластов

D) Панцитоз

Е) Панциопения.

33. Какие клинические признаки характерны для хронического миелолейкоза?

А) Гинекомастия

В) Истощение

С) Спленомегалия

D) Увеличение лимфатических узлов в 1 - 2 областях

Е) Полинейропатия.

34. Что из перечисленного соответствует диагнозу хронический лимфолейкоз?

А) Обнаружение Филадельфийской хромасомы

В) Панцитопения

С) Заболевание чаще всего наблюдается в молодом возрасте

D) Редки инфекционные осложнения

Е) «Тени» Боткина – Гумбрехта.

35. Мужчина 62 лет жалуется на одышку, слабость, утомляемость. Об-но бледен, желтушность склер, увеличенные лимфоузлы, мягкие, не спаянные, безболезненные. Пальпируется большая печень и селезенка. В крови: Эр. 2.7.1012/л, Нв 87 г/л, Л. 67.109/л, в мазках «тени» Боткина - Гумбрехта. Каким будет Ваш диагноз?

А) Хронический миелоидный лейкоз

В) Цирроз печени

С) Лимфогрануломатоз

D) Хронический лимфолейкоз

Е) Туберкулез.

36. Какая хромосома обнаруживается у больных с хроническим миелолейкозом?

А) Филадельфийская

В) Английская

С) Французская

D) Амстердамская

Е) Казахстанская.

1. Какие изменения соответствуют гематологическому синдрому при хроническим миелолейкозе в хронической фазе?

А) Нейтрофильный лейкоцитоз с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево

В) Анемия

С) Ускорение СОЭ

D) Лимфоцитоз

Е) Увеличение цветного показателя.

38. Какие изменения соответствуют гематологическому синдрому при хроническом миелолейкозе в фазе акселерации?

А) Ускорение СОЭ

В) Лейкоцитоз до бластов

С) Повышение уровня базофилов

D) Гиперлимфоцитоз

Е) Увеличение цветного показателя.

39. В каком возрасте чаще встречается хронический лимфолейкоз?

А) Детский

В) Пожилой

С) Молодой

D) Одинаково в любом возрасте

Е) Средний.

40. Критерии диагноза хронического лимфолейкоза:

А) Тельца Жолли

В) Кольца Кебота

С) Панцитопения

D) «Тени» Боткина-Гумбрехта

Е) Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

41. В клинической картине эритремии наблюдается:

А) Плеторический синдром

В) Увеличение лимфоузлов

С) Артериальная гипотония

D) Повышение массы тела

Е) Диарея.

42. В современных условиях лечение эритремии проводится:

А) Кровопусканием

В) Фосфором 32

С) Миелосаном

D) Викасолом

Е) Гидреа.

43. Панцитоз в гемограмме характерен для:

A) Острого лейкоза

B) Хронического миелолейкоза

C) Эритремии

D) Лимфогранулематоза

E) Миеломной болезни.

44. Какой синдром является специфичным для эритремии?

A) Желтуха

B) Лимфопролиферативный синдром

C) Синдром иммунных нарушений

D) Плеторический синдром

E) Геморрагический синдром.

45. Какой препарат является препаратом выбора при лечении хронического миелолейкоза?

A). Гливек

B) Имифос

С) Метотрексат

D) 6-меркаптопурин

E) Циклофосфан.

46. При каком заболевании крови выявляется базофильно-эозинофильная ассоциация в лейкоформуле?

A). Хронический лимфолейкоз

B) Хронический миелолейкоз

C) Острый лимфобластный лейкоз

D) Лимфогранулематоз

T) Эритремия.

47. Что собой представляют тени Боткина-Гумпрехта?

A) Раздавленные при приготовлении мазка неполноценные лимфоциты

B) Гигантские безъядерные эритроциты

C) Мишеневидные эритроциты

D) Микросфероциты

E) Тромбоциты с пониженным содержанием гликопротеида.

48**.** Для какого заболевания характерны бластные кризы?

1. Хронического миелолейкоза
2. Эритремии
3. Хронического лимфолейкоза
4. Миеломной болезни
5. Апластической анемии.

.

49. Когда встречается вторичная эритремия?

* 1. Острые лейкозы
  2. Хронический миелолейкоз
  3. Хронический лимфолейкоз
  4. Заболевания, сопровождающиеся гипоксией
  5. Анемический синдром.

**Эталоны**

**ответов на тестовые задания по теме:** «Гемобластозы. (Острые и хронические лейкозы). Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

1. D 26. C

2. A 27. A

3. A 28. B

4. E 29. C

5. E 30. A

6. D 31. B

7. A 32. C

8. C 33. С

9. A 34. Е

10. E 35. D

11. A 36. A

12. A 37. A

13. B 38. C

14. A 39. B

15. D 40. D

16. D 41. A

17. C 42. E

18. D 43. C

19. A 44. D

20. B 45. A

21. E 46. D

22. C 47. A

23. A 48. A

24. E 49. D

25. A