ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Гемобластозы и лейкемоидные реакции

Выполнила: ординатор 1 года

специальности терапия

Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

Оглавление

[Гемобластозы 3](#_Toc39842983)

[Острые лейкозы 5](#_Toc39842984)

[Острый лимфобластный лейкоз 10](#_Toc39842985)

[Нелимфобластные лейкозы 13](#_Toc39842986)

[Хронический миелолейкоз 16](#_Toc39842987)

[Хронический лимфолейкоз 19](#_Toc39842988)

[Лейкемоидные реакции 21](#_Toc39842989)

[Список литературы 27](#_Toc39842990)

Гемобластозы (миелопролиферативные и лимфопролиферативные заболевания) - большая группа опухолевых заболеваний крови (субстратом опухоли выступают клетки кроветворной системы различной степени зрелости).

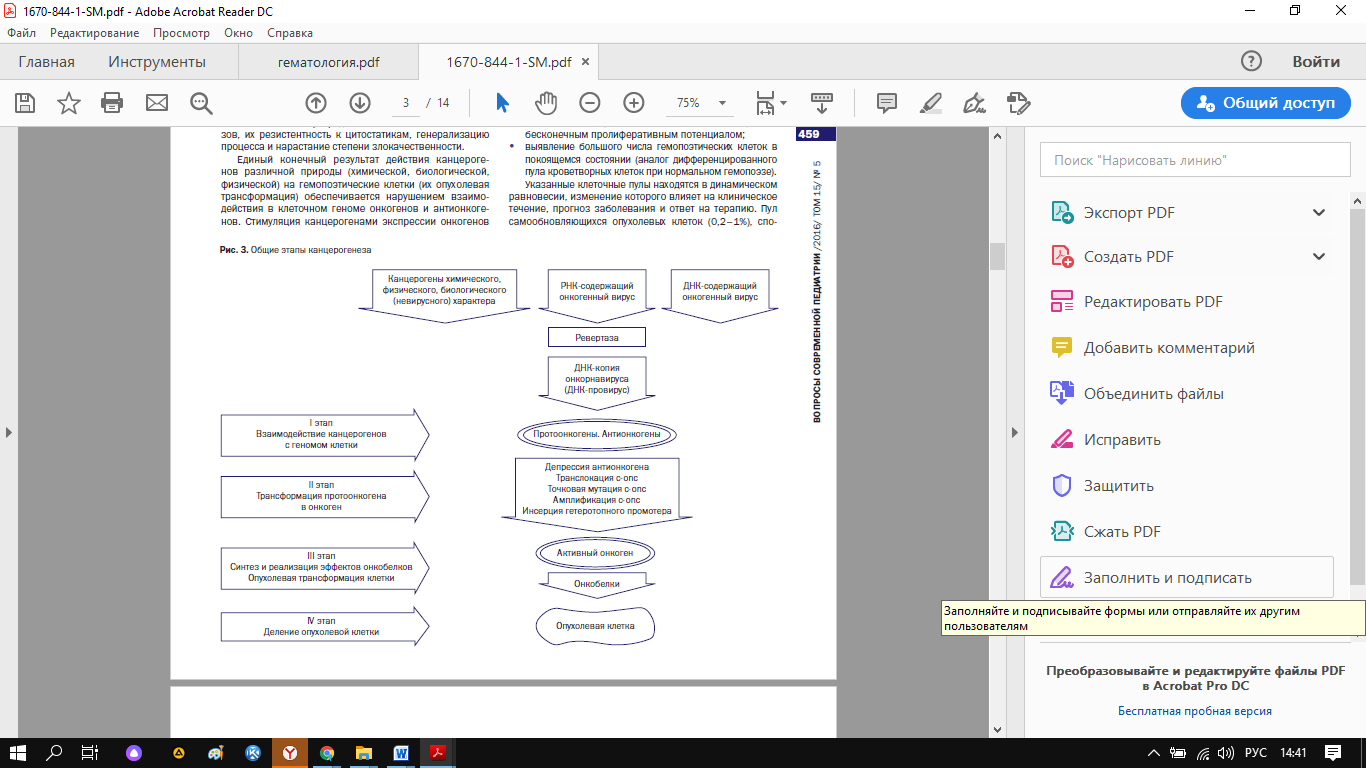
Среди них выделяют 2 группы:

- лейкозы - протекают с первичным поражением костного мозга и одновременным появлением изменений в периферической крови;

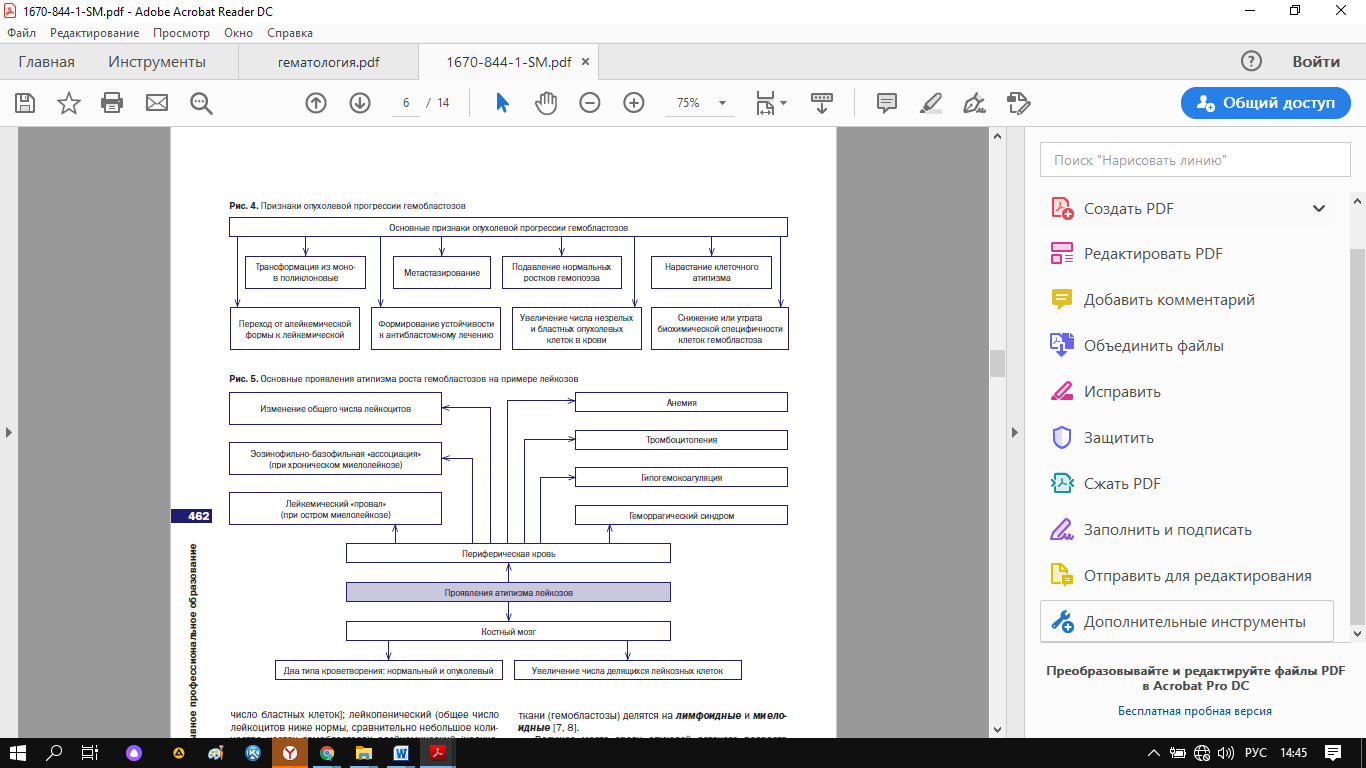
- лимфомы - с опухолевым ростом вне костного мозга: в лимфоидной ткани различных органов.

 В зависимости от клеточного субстрата лейкозов их подразделяют на хронические и острые. К острым лейкозам относят опухоли, представленные бластными клетками. Клеточный субстрат хронических лейкозов - зрелые дифференцированные клетки крови. Как и для опухолей других тканей, для гемобластозов характерны законы опухолевой прогрессии: клональность (происхождение из одной клетки) и увеличение количества хромосомных мутаций внутри первоначальной клеточной популяции, приводящее к появлению новых мутантных субклонов, определяющих изменчивость свойств опухоли.

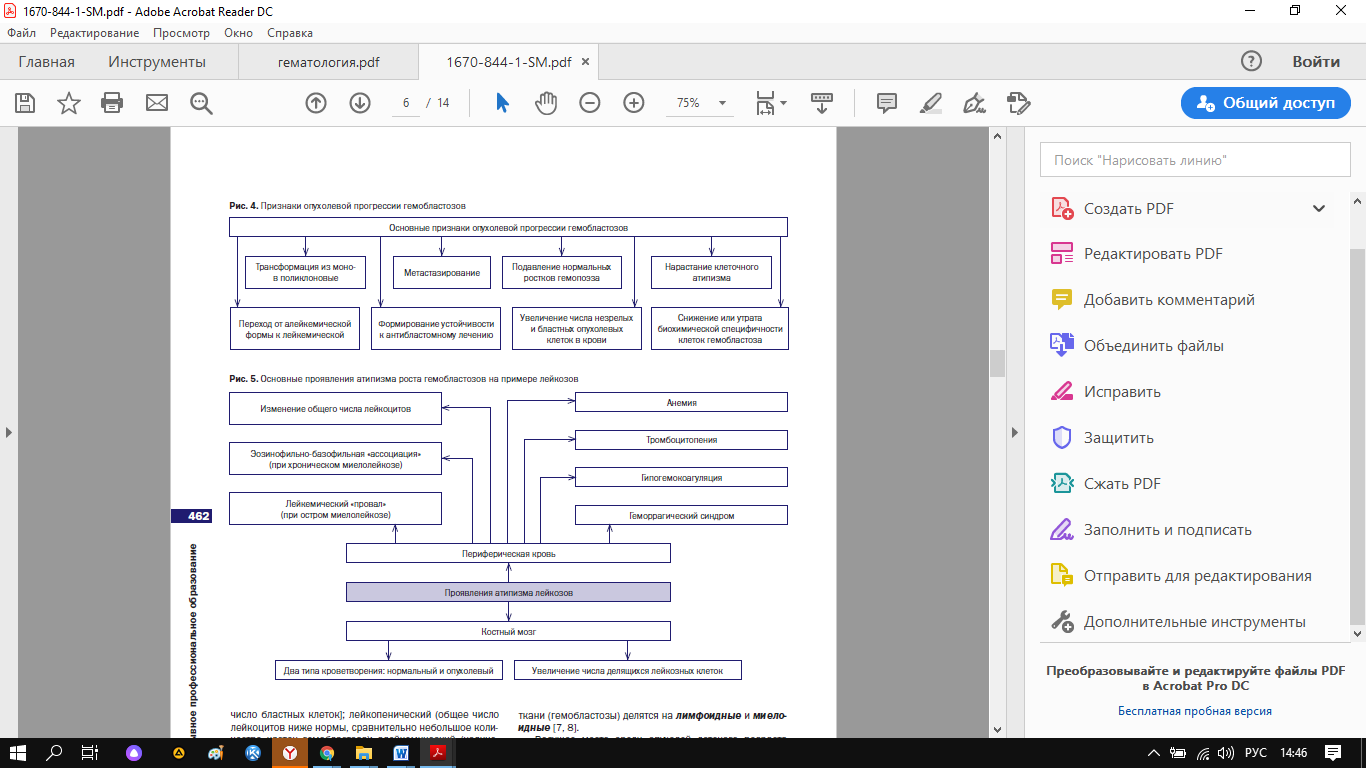
Основные этапы канцерогенеза:



Признаки опухолевой прогрессии гемобластозов



Основные проявления атипизма роста гемобластозов на примере лейкозов



Гематологические и системные проявления гемобластозов

Костный мозг при лейкозах характеризуется изменением общего числа форменных элементов крови, относящихся к двум качественно разным типам гемопоэза — нормальному и опухолевому, и увеличением числа делящихся гемопоэтических клеток гемобластоза («омоложение» составагемопоэтических клеток), что сопровождается нарастанием количества атипичных бластных клеток

1. Изменение общего количества клеток гемобла- стоза различной степени зрелости (бластных,созревающих).

2. Лейкемический «провал» (hiatus leukaemicus; лейке-мические «ворота», или лейкемическое «зияние»).

Выявляется этот феномен при остром миелобластном лейкозе и характеризуется наличием в периферической крови бластных, молодых и зрелых форм лейкозных клеток при отсутствии («провал») одной или нескольких переходных форм.

3. Анемия, сопровождающая большинство лейкозов, особенно острых.

4. Тромбоцитопения и снижение свертываемостикрови.

5. Геморрагический синдром, характеризующийся кровоизлияниями и частыми кровотечениями,

в т. ч. в полости тела и полые органы (желудок,кишечник, пищевод, мочевой пузырь и др.).

# Острые лейкозы

Острые лейкозы - гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови, характеризующаяся первичным поражением красного костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением его нормальных элементов и инфильтрацией различных тканей и органов.

Этиология и патогенез

Острый лейкоз развивается вследствие мутации клоногенной крове творной клетки, приводящей к нарушению контроля за клеточным циклом, изменению транскрипции и продукции ряда ключевых белков. В результате бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток. В опухолевых клетках, как правило, выявляют различные хромосомные аберрации (транслокации, делеции, инверсии и т.д.). При нелимфобластных острых лейкозах более чем в 90% случаев выявляют хромосомные изменения. Клоны клеток с анеуплоидным количеством хромосом или их структурными изменениями исчезают во время ремиссии и вновь появляются при рецидиве заболевания. Существует чёткая связь некоторых перестроек хромосом с формой острого лейкоза: t(8;21) и t(6;9) выявляют при миелобластном лейкозе, t(15;17) - при промиелоцитарном, t(9;11) - при монобластном, t(4;11) - при лимфобластном.

Классификация

В настоящее время наиболее распространена классификация острых лейкозов франко-американо-британской группы (FAB-классификация). Определение принадлежности лейкозных клеток тому или иному типу производится на основании морфологического, цитохимического исследований и иммунологического фенотипирования. В соответствии с FAB-классификацией различают следующие основные формы острых лейкозов.

• Острый миелобластный недифференцированный (М0).

• Острый миелобластный без созревания (М1).

• Острый миелобластный с созреванием (М2).

• Острый промиелоцитарный (М3).

• Острый миеломонобластный (М4)

• Острый монобластный (М5).

• Острый эритробластный (М6).

• Острый мегакариобластный (М7)

• Острый лимфобластный Т-клеточный.

• Острый лимфобластный В-клеточный

Клиническая картина

Клинические проявления различных форм острого лейкоза достаточно стереотипны и обусловлены выраженным угнетением нормального кроветворения вследствие лейкемической инфильтрации красного кост ного мозга (анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, нейтропения с различными инфекционными осложнениями), инфильтрацией опухолевыми клетками различных органов и продукцией цитокинов. Дебют заболевания может быть внезапным, с высокой лихорадкой, выраженной слабостью и интоксикацией. Тем не менее нередко диагноз устанавливают случайно при профилактических осмотрах или госпитализации.

Особого внимания заслуживают признаки внекостномозговых поражений. Одно из наиболее частых - нейролейкоз, обусловленный метастазированием опухолевых клеток в оболочки головного и спинного мозга. В ряде случаев наблюдают периферические невропатии, обусловленные лейкозной инфильтрацией нервов.

Клинически нейролейкоз характеризуется менингеальным синдромом и признаками повышения ВЧД: постоянная головная боль, рвота, вялость, отёк дисков зрительных нервов, признаки поражения черепных нервов. При осмотре выявляют ригидность затылочных мышц, син дром Кернига. В части случаев нейролейкоз протекает бессимптомно, и его диагностируют только на основании исследования ликвора (цитоз более 10 клеток, морфологически похожих на бластные). Нейролейкоз наиболее часто наблюдают при острых лимфобластных лейкозах. При отсутствии профилактики (интратекальное введение цитостатических препаратов) нейролейкоз развивается у 30-50% больных. При миелоидных лейкозах нейролейкоз развивается реже, преимущественно при миеломоно- и монобластных вариантах (у 30% больных при отсутствии профилактики).

К экстрамедуллярным проявлениям острого лейкоза также относят поражения кожи в виде лейкемидов (багрово-синюшных уплотнений), сетчатки, дёсен, яичек, яичников, описаны случаи поражения лимфатических узлов, лёгких, кишечника, миокарда.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика острых лейкозов базируется на оценке морфологических особенностей клеток красного костного мозга и периферической крови. Диагноз острого лейкоза устанавливают только на основании обнаружения в красном костном мозгу или периферической крови бластных клеток, характеризующихся нежно-сетчатой структурой ядерного хроматина.

*Цитохимическое* *исследование*

Для определения принадлежности опухолевых клеток к миелоидной или лимфоидной линиям кроветворения обычной окраски по Романовскому-Гимзе недостаточно. Для точной идентификации необходимо цитохимическое исследование.

• Реакция на пероксидазу положительна в клетках миелоидного ряда (от миелобластов до зрелых нейтрофилов).

• Реакция на липиды положительна в клетках миелоидного ряда и моноцитах.

• ШИК-реакция (на гликоген) в клетках миелоидного ряда имеет диффузный вид, в моноцитах - диффузный или диффузно-гранулярный, в клетках лимфоидного ряда - гранулярный.

• Реакция на неспецифическую -нафтилацетатэстеразу положительна в клетках моноцитарного ряда.

*Иммунологическое* *фенотипирование*

Иммунологическое фенотипирование проводят для подтверждения диагноза, установления варианта острого лейкоза в случаях, когда морфологический метод оказывается недостаточно информативным, для определения бифенотипических вариантов, характеристики аберрантного иммунного фенотипа в дебюте заболевания с целью дальнейшего мониторинга минимальной остаточной популяции клеток в период ремиссии и, наконец, для определения прогноза.

На поверхности и в цитоплазме гемопоэтических клеток выявлено более 150 специфических Аг, сгруппированных в так называемые кластеры дифференцировки (CD), к которым созданы моноклональные АТ. Хотя Аг, строго специфичных для лейкозных клеток, обнаружить не удалось, характеристика гемопоэтических клеток на основании совокупности Аг CD позволяет определять их линейную принадлежность и этап дифференцировки. При обнаружении одновременной экспрессии Аг, в норме вместе не наблюдающихся, констатируют аберрантный (лейкемический) иммунный фенотип. Бластные клетки считают позитивными по экспрессии того или иного Аг, если его выявляют более чем в 20% клеток. К Аг, определяемым на клетках лимфоидной принадлежности, относят CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD9, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD56, CD57, миелоидной - CD11, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR.

Лечение

Химиотерапия острых лейкозов имеет довольно короткую историю (приблизительно 30 лет), её успехи связаны в основном с появлением эффективных цитостатических препаратов, совершенствованием терапии компонентами крови и разработкой новых принципов антибиотикотерапии. Использование в клинической практике стандартизованных программ позволяет обеспечить однотипность терапии в любом гематологическом стационаре. Основная цель лечения острых лейкозов - эрадикация лейкозного клона, восстановление нормального кроветворения и, как следствие, - достижение длительной безрецидивной выживаемости больных. Основополагающие принципы химиотерапии всех злокачественных опухолей человека, в том числе и острых лейкозов, следующие.

• Принцип дозы-интенсивности: необходимость использования адекватных доз цитостатических препаратов в сочетании с чётким соблюдением временных межкурсовых интервалов (уменьшение доз цитостатиков на начальных этапах терапии на 20% приводит к уменьшению эффективности терапии на 50%).

• Принцип использования сочетания цитостатических ЛС с целью получения наибольшего эффекта и уменьшения вероятности развития резистентности к химиотерапии.

• Принцип этапности терапии.

При всех острых лейкозах терапия включает несколько основных этапов - индукции ремиссии, консолидации, поддерживающей терапии и, при некоторых вариантах, профилактики нейролейкоза.

• Цель начального периода лечения - индукции ремиссии - максимально быстрое и существенное уменьшение массы опухоли, достижение аплазии кроветворения и создание условий для пролиферативного преимущества нормальных кроветворных клеток. В идеале после первого подобного курса интенсивного цитостатического воздействия достигается ремиссия.

• Второй этап терапии острых лейкозов - консолидация ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным этапом лечения с использованием максимальных доз химиопрепаратов. Задача этого периода - по возможности ещё большее уменьшение количества остающихся после индукции лейкозных клеток.

• После консолидации (обычно 1-2 курса) следует период поддерживающего лечения. При разных вариантах острых лейкозов длительность и интенсивность поддерживающей терапии различна, но принцип её одинаков - продолжение цитостатического воздействия в малых дозах на остающийся опухолевый клон.

• Принципиальный этап лечения некоторых вариантов острого лейкоза (лимфобластных, миеломоно- и монобластных) - профилактика или, при необходимости, лечение нейролейкоза. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения - индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающую терапию. Основной метод - интратекальное введение метотрексата (15 мг), цитарабина (30-45 мг), дексаметазона (4 мг). При специфическом поражении оболочек и/или вещества головного мозга интратекальное введение препаратов сочетают с краниоспинальной лучевой терапией в дозе 18-24 Гр.

Необходимость проведения полноценной терапии выхаживания больных в период миелотоксического агранулоцитоза, развивающегося под действием высоких доз цитостатических препаратов, - принципиальное положение лейкозологии. Вспомогательная терапия необходима для профилактики осложнений и их лечения. Основные мероприятия вспомогательной терапии следующие.

• Обеспечение возможности проведения полноценной цитостатической терапии (рациональный сосудистый доступ).

• Обеспечение приемлемого уровня качества жизни пациентов на фоне проводимой цитостатической терапии (профилактика тошноты и рвоты, заместительные трансфузии эритроцитарной массы).

• Профилактика осложнений основного заболевания и/или проводимой терапии, угрожающих жизни больного:

* полиорганной недостаточности на фоне массивного лизиса опухоли (водная нагрузка, форсированный диурез, [аллопуринол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/87.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank));
* геморрагических осложнений (заместительные трансфузии тромбоцитов);
* гемокоагуляционных нарушений (свежезамороженная плазма и инфузии гепарина натрия при гиперкоагуляционных состояниях, [менадиона натрия бисульфит](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1509.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank) на фоне длительного применения антибиотиков, угнетающих нормальную микрофлору кишечника и изменяющих метаболизм витамина К);
* электролитных нарушений, особенно на фоне применения выводящих калий ЛС;
* инфекционных осложнений (селективная деконтаминация кишечника, обработка полости рта).

# Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз - самая распространённая опухоль кроветворной ткани у детей; на него приходится приблизительно 30% всех случаев злокачественных опухолей детского возраста. У пациентов моложе 15 лет острый лимфобластный лейкоз диагностируют в 75% случаев всех острых лейкозов. Пик заболеваемости приходится на возраст 3-4 года, затем она снижается; второй подъём, не столь существенный, как первый, отмечают в возрасте 50-60 лет.

*Клиническая* *картина* *и* *диагностика*

Клинические проявления весьма разнообразны. В части случаев заболевание начинается постепенно, но возможен и острый дебют. Наиболее частые симптомы - слабость, сонливость, лихорадка, не связанная с инфекцией, боли в костях и суставах. Инфекционные осложнения развиваются редко, преимущественно в тех случаях, когда количество нейтрофилов менее 0,2 109/л. В некоторых случаях единственной жалобой могут быть боли в костях и позвоночнике при отсутствии лимфаденопатии, увеличения внутренних органов и изменений в анализах крови. В таких случаях диагноз, как правило, устанавливают с существенной задержкой. Головные боли, тошнота, рвота чаще возникают при поражении ЦНС.

При физическом обследовании возможны бледность кожных покровов, петехиальные высыпания, кровоточивость дёсен, лимфаденопатия (в том числе увеличение нёбных миндалин), спленомегалия, гепатомегалия, увеличение размеров почек, болезненность при поколачивании костей. Поражение кожи наблюдают редко (обычно при пре-В-иммунологическом фенотипе).

Гиперлейкоцитоз более 10 109/л выявляют у 60% пациентов, более 100◊109/л - у 10%, тромбоцитопению менее 50◊109/л - у 60%. В большинстве случаев гиперлейкоцитоз свыше 50◊109/л сочетается со значительной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией (чаще всего при Т-клеточном иммунологическом фенотипе). Гиперлейкоцитоз никогда не сопровождается церебральной или лёгочной недостаточностью (в отличие от острых миелоидных лейкозов).

При анализе пунктата красного костного мозга в большинстве случаев выявляют повышенную клеточность, тотальную бластную метаплазию, единичные эритроидные и миелоидные клетки выглядят нормальными; количество мегакариоцитов снижено. В 60-70% случаев выявляют хромосомные аберрации. При биохимическом анализе крови выявляют повышенную концентрацию ЛДГ, гиперурикемию, гиперфосфатемию, гиперкальциемию.

*Дифференциальная диагностика*

Дифференциальную диагностику острого лимфобластного лейкоза проводят в первую очередь с метастазами в костный мозг лимфосарком. В ряде случаев провести чёткую грань между этими двумя нозологиями бывает очень сложно, тем более что в настоящее время выделяют варианты, объединяющие в себе характеристики обоих и представляющие собой единую форму - лейкоз/лимфома. Это касается таких заболеваний, как В-клеточный лейкоз/лимфома (фенотип зрелых В-клеток), Т-клеточный лейкоз/лимфома (фенотип зрелых Т-клеток). Впрочем, такое объединение вполне допустимо, поскольку терапия их одинакова.

В ряде случаев острый лимфобластный лейкоз необходимо дифференцировать с метастазами в костный мозг нейробластомы, некоторых солидных опухолей (например, мелкоклеточного рака лёгкого), инфекционным мононуклеозом. В любом случае диагноз устанавливают только на основании комплексного анализа (морфологические, цитохимические, цитогенетические исследования, иммунологическое фенотипирование бластных клеток).

*Лечение*

Существует два принципиально различных подхода к лечению больных острым лимфобластным лейкозом: дифференцированный (в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска) и унифицированный. Привлекательность унифицированного подхода состоит в возможности достаточно адекватного лечения, независимо от иммунологического варианта болезни. Однако дифференцированное лечение, определяемое в соответствии с принадлежностью пациента к одной из прогностических групп, более прогрессивно. Перспективным считают включение в программы лечения всех больных из группы неблагоприятного прогноза трансплантации гемопоэтических клеток, особенно аллогенных. При отсутствии HLA-совместимого донора целесообразно выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток.

Общие принципы терапии следующие.

• Использование сочетания 5 цитостатических ЛС или более с обязательным применением ГК. Наиболее рациональная терапия индукции - сочетанное применение винкристина, преднизолона и даунорубицина. Различные комбинации также включают [метотрексат](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1558.html?XFrom=www.studmedlib.ru), аспарагиназу, [циклофосфамид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2515.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [меркаптопурин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1515.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [цитарабин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2544.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank).

• Профилактика нейролейкоза.

• Высокодозная консолидация.

• Длительная поддерживающая терапия.

Для уменьшения большой опухолевой массы в дебюте и предупреждения цитолитического синдрома во многих лечебных протоколах предусмотрена "предфаза" индукции с использованием преднизолона и циклофосфамида. Продолжительность индукционных курсов обычно составляет 4-8 нед. Интенсификация индукционных курсов при ранних В- и Т-клеточных острых лимфобластных лейкозах позволяет значительно увеличить частоту полных ремиссий (до 80%).

Для консолидации и поддерживающей терапии применяют те же препараты, что и в период индукции ремиссии, с добавлением антиметаболитов ([метотрексат](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1558.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [меркаптопурин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1515.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank)). [Циклофосфамид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2515.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), высокие дозы цитарабина и другие препараты, включая [этопозид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2664.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank) (или другой ингибитор топо изомеразы), также включены во многие схемы лечения. Поддерживающую терапию проводят в течение 1-3 лет. Долгосрочные результаты химиотерапии у больных с резистентными формами и рецидивами остаются неудовлетворительными, продолжительность жизни от момента констатации рецидива или резистентности не превышает 3 лет.

Профилактика нейролейкоза - обязательный компонент лечебных протоколов. Профилактику целесообразно начинать ещё в фазе индукции ремиссии в связи с возможностью раннего метастазирования лейкозных клеток в ЦНС. Применяют интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексата, цитарабина, дексаметазона) и облучения черепа.

# Нелимфобластные лейкозы

Термин "острые миелоидные лейкозы" объединяет группу острых лейкозов, возникающих из клетки-предшественницы миелопоэза и различающихся друг от друга по морфологическим и цитогенетическим признакам и иммунологическому фенотипу. Приблизительно в 10% случаев клетки имеют признаки эритроидных или мегакариоцитарных предшественников, поэтому более адекватным представляется термин "острые нелимфобластные лейкозы".

*Клиническая* *картина* *и* *диагностика*

Развитию лейкоза может предшествовать предлейкемическая фаза (предлейкоз, миелодиспластический синдром), которую выявляют у 30-40% больных пожилого возраста.

• В рамках острых миелоидных лейкозов рассматривают 3 подтипа заболевания, отличающиеся друг от друга по степени дифференцировки лейкозных клеток: острый миелобластный недифференцированный лейкоз (М0) (5% всех острых нелимфобластных лейкозов), острый миелобластный лейкоз без признаков созревания клеток (М1) (15%) и острый миелобластный лейкоз с признаками созревания (М2) (25%). Для острого миелоидного лейкоза характерны острое начало и быстрое развитие клинических симптомов. Часто отмечают лихорадку, боли в костях. При глубокой гранулоцитопении возникают язвенно-некротические поражения слизистой оболочки полости рта, пищевода, кишечника, признаки общей интоксикации. Увеличение печени, селезёнки, лимфатических узлов, экстрамедуллярные поражения нехарактерны, но возможны, особенно в случаях с t(8;21) (у 25% больных обнаруживают спленомегалию, у 20% - хлоромы). Для варианта с t(8;21) характерны выраженный эффект химиотерапии и хорошие долгосрочные результаты. При этой форме описан уникальный феномен персистенции в период полной клинико-гематологической ремиссии минимальной остаточной популяции лейкозных клеток.

• Острый промиелоцитарный лейкоз (М3) (10%) представляет собой чётко очерченную нозологическую форму с характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжёлый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, лейкопения), поэтому нередко предварительный диагноз можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. Практически во всех случаях промиелоцитарного лейкоза обнаруживают t(15;17).

• Для острого миеломонобластного лейкоза (М4) (25-30% случаев) характерны увеличение размеров печени и селезёнки, лимфаденопатия, гиперплазия дёсен, инфильтрация кожи; намного чаще, чем при других формах, наблюдают поражение ЦНС.

• Для острого монобластного лейкоза (М5) (10% случаев) довольно характерны выраженный лейкоцитоз, экстрамедуллярные поражения, включая инфильтрацию дёсен, кожи, нейролейкоз, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию. Нередко развивается ДВС-синдром, который может прогрессировать на фоне химиотерапии. У 60% больных развивается почечная недостаточность. Прогноз неблагоприятный.

• Острый эритробластный лейкоз (М6) - редкая форма (менее 5% случаев у взрослых и 0,6% у детей). Нередко развитию заболевания предшествует довольно продолжительный предлейкемический период (снижение концентрации гемоглобина, не связанное с дефицитом железа и витамина B12, умеренная лейкопения до 2-4 109/л и тромбоцитопения до 100-160◊109/л). В большинстве случаев острый эритробластный лейкоз развивается в возрасте старше 60 лет. Синдром Ди Гульельмо, характеризующийся наличием в красном костном мозге большого количества (более 70% клеток) диспластичных эритробластов, выявляют в 10% случаев острого эритробластного лейкоза. При этом варианте также возможны гипергаммаглобулинемия, положительная проба Кумбса, положительные реакции на ревматоидный и антиядерный факторы. Иногда в клинической картине доминируют артралгии, серозиты, гемолитическая анемия.

• Острый мегакариобластный лейкоз (М7) - очень редкая форма (не более 1-3% случаев), болеют преимущественно дети первого года жизни. Характерны миелофиброз и остеосклероз, поэтому пунктат ККМ получать довольно сложно. Иногда обнаруживают очаги остеолизиса. Прогноз крайне неблагоприятный.

*Лечение*

В настоящее время наиболее адекватной программой терапии индукции считают схему "7+3" (ежедневное введение цитарабина в течение 7 дней и даунорубицина в течение первых 3 дней). Для консолидации и поддерживающей терапии используют те же курсы, что и для индукционной терапии.

Особого внимания заслуживает лечение острого промиелоцитарного лейкоза. Одним из самых важных открытий в области гематологии за последние 10 лет стало обнаружение специфического эффекта на бластные клетки промиелоцитарного лейкоза производного ретиноевой кислоты - третиноина (полностью транс-ретиноевой кислоты). Сочетанное применение третиноина и цитостатических ЛС позволяет достичь ремиссии в 90% случаев.

Лечение рецидивов и резистентных форм до настоящего времени остаётся нерешённой проблемой. Тем не менее при своевременной диагностике рецидива и активной терапевтической тактике удается получить повторную ремиссию у 30-35% больных. Большинство программ химио терапии рецидивов и резистентных форм основано на использовании цитарабина в сочетании с митоксантроном и идарубицином.

Во всех случаях, когда удалось достичь второй полной ремиссии, следует рассмотреть возможность трансплантации аллогенных или аутологичных гемопоэтических клеток (с учётом возраста пациента - не старше 40-45 лет, соматического статуса, наличия донора и прочих факторов).

Хронические лейкозы

При хронических лейкозах клеточный субстрат представлен зрелыми дифференцированными клетками крови. В большинстве случаев происходит неограниченная пролиферация преимущественно какого-либо одного или двух ростков кроветворения, хотя при некоторых формах возможна пролиферация всех трёх линий гемопоэза. Наиболее частые заболевания этой группы - хронический миелолейкоз, эритремия, сублейкемический миелоз.

# Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз - опухоль, возникающая из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, которые дифференцируются до зрелых форм. Клеточный субстрат опухоли - созревающие и зрелые гранулоциты, преимущественно нейтрофилы.

*Этиология* *и* *патогенез*

Значительное увеличение заболеваемости среди пострадавших от атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки подтверждает этиологическую роль ионизирующего излучения. Также существуют данные о возможной роли некоторых химических соединений и врождённых дефектов хромосом. У 85-98% больных в клетках гранулоцитарного, мегакариоцитарного, эритроидного рядов, моноцитах-макрофагах, а в последние годы - и в В- и Т-лимфоцитах выявляют приобретённую хромосомную аномалию - так называемую филадельфийскую (Рh`) хромосому. Ph`-хромосома образуется в результате сбалансированной транслокации между хромосомами 9 и 22 - t(9;22). При этом происходит перемещение *c-ABL* протоонкогена с хромосомы 9 на хромосому 22 с образованием гибридного *BCR-ABL* гена, с которого считывается аномальная матричная РНК, кодирующая [протеин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1981.html?XFrom=www.studmedlib.ru) p210 с повышенной тирозинкиназной активностью. Принято считать, что именно таким путём происходит превращение нормальных стволовых гемопоэтических клеток в опухолевые. Существуют и Ph`-негативные варианты хронического миелолейкоза, которые, тем не менее, почти в половине случаев являются *BCR-ABL* позитивными вариантами хронического миелолейкоза с "маскированной" Ph`-хромосомой. Ph`-хромосома часто сочетается с трисомией 8, 9, 19, 21, делецией хромосомы 3 и другими дефектами.

*Клиническая* *картина* *и* *диагностика*

Заболевание закономерно проходит две стадии - развёрнутую доброкачественную (моноклоновую) и терминальную злокачественную (поликлоновую). В течении хронического миелолейкоза выделяют три основные фазы - хроническую, фазу акселерации и бластный криз, которые отражают характерную для данного заболевания опухолевую прогрессию.

 Хроническая фаза характеризуется гиперплазией гранулоцитарного ростка кроветворения в красном костном мозге, при этом способность клеток к дифференцировке и созреванию сохранена. В пределах этой фазы выделяют начальный период, когда опухолевая масса ещё невелика и заболевание проявляется только умеренным лейкоцитозом в крови со сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов, увеличением содержания зрелых и созревающих гранулоцитов в красном костном мозге; эритро- и тромбоцитопоэз сохранены, селезёнка нормальных размеров или незначительно увеличена. По мере увеличения опухолевой массы нарастают лейкоцитоз и содержание молодых форм гранулоцитов, значительно увеличиваются размеры селезёнки и печени, появляются умеренно выраженные симптомы интоксикации. Этот период известен как развёрнутая стадия заболевания. В хронической фазе, как правило, эффективны все виды стандартной цитостатической монохимиотерапии, с помощью которой обычно удаётся добиться максимального уменьшения опухолевой массы.

• С течением времени (обычно через 3-3,5 года) наступает следующая фаза - акселерации, которая ассоциируется с началом терминальной стадии (бластной трансформации). Эта фаза характеризуется не только дальнейшим увеличением опухолевой массы, но и качественным её преобразованием - нарастающими признаками нарушения дифференцировки на уровне стволовой клетки. В крови появляются бластные клетки, развивается анемия, тромбоцитопения (или, наоборот, тромбоцитоз); в красном костном мозге, а в ряде случаев и в селезёнке, наряду со зрелыми и созревающими гранулоцитами обнаруживают очаги бластной пролиферации. Нарастают симптомы интоксикации - лихорадка, потливость, слабость, снижение массы тела. Важный признак фазы акселерации - резистентность к успешно применявшейся ранее химиотерапии. Введение в схемы лечения цитостатических препаратов, действие которых проявляется на уровне коммитированных предшественников миелопоэза ([цитарабин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2544.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [даунорубицин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/765.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [меркаптопурин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1515.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank) и др.), в некоторых случаях оказывает кратковременный эффект с возвратом процесса в хроническую фазу.

• В конечном итоге развивается бластный криз - терминальная стадия заболевания. Происходит резкое ухудшение общего состояния (выраженные признаки интоксикации, лихорадка, боли в костях, увеличение размеров печени и селезёнки с возможным развитием инфарктов последней). В периферической крови высокое (≥30%) содержание бластных клеток. Развиваются тяжёлые анемия, тромбоцитопения вследствие бластной инфильтрации красного костного мозга с подавлением эритро- и мегакариоцитопоэза. Течение заболевания осложняется присоединением инфекций. О приближении бластного криза свидетельствуют развитие резистентности к химиотерапии и изменение кариологического профиля лейкозных клеток (анеуплоидия, большие уродливые ядра клеток). Моноклоновая популяция клеток с Рh’-хромосомой заменяется поликлоновой, отличающейся резкой анаплазией клеток. Летальный исход в фазе бластного криза практически неизбежен, ремиссии или возврат во вторую фазу - явление чрезвычайно редкое. Непосредственной причиной смерти обычно являются инфекционные осложнения или кровотечения.

Стадии течения хронического миелолейкоза устанавливают на основании комплекса клинических признаков и данных гемограммы, миело граммы, гистологического исследования красного костного мозга. Важное значение для диагностики имеет обнаружение Рh’-хромосомы в гранулоцитах, моноцитах, эритро- и мегакариоцитах красного костного мозга (важно помнить о вариантах хронического миелолейкоза без Рh’-хромосомы) и выявление гибридного ("химерного") гена *ВCR-ABL*.

*Лечение*

Основная задача проводимой терапии - уменьшение (в идеале - полное удаление) опухолевого клона. Основной метод определения эффективности терапии - цитогенетическое исследование. Цитогенетический ответ оценивают по содержанию Ph`-положительных клеток в пунктате красного костного мозга: полный - отсутствие Ph`-позитивного клона; частичный - менее 35% Ph`+-клеток, минимальный - Ph`+-клеток от 35 до 95%, отсутствие ответа - сохранение на фоне терапии исходного количества Ph`+-клеток.

[Бусульфан](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/466.html?XFrom=www.studmedlib.ru), в течение многих лет составлявший основу монотерапии хронического миелолейкоза, в настоящее время не используется в связи с недостаточной эффективностью (продолжительность эффективного применения не превышает 3-4,5 г, медиана выживаемости - 45 мес). [Гидроксикарбамид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/661.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank) обеспечивает нормализацию состава крови у 70-80% пациентов, медиана продолжительности жизни - 56 мес. Дозировки препарата подбирают индивидуально в зависимости от показателей периферической крови. Начальная доза - 20-50 мг(кг·сут) с постепенным её снижением под контролем содержания лейкоцитов. Доза препарата при поддерживающей терапии - 10 мг/кг. При отмене гидроксикарбамида количество лейкоцитов быстро увеличивается.

В настоящее время препаратом выбора в лечении хронического миелолейкоза считают препараты интерферона альфа. Медиана продолжительности жизни при терапии интерферонами - 66-89 мес. Преимущественно используют рекомбинантные препараты интерферона альфа-2a и интерферона альфа-2b в дозе от 35 106 ЕД/м2 3 раза в неделю до 5◊106 ЕД/м2 1 раз в день.

Больным молодого возраста при наличии HLA-идентичного сиблинга необходимо провести трансплантацию красного костного мозга. В настоящее время это единственный метод, позволяющий добиться излечения. Для уменьшения риска осложнений трансплантацию предпочтительно выполнять в ранней хронической фазе. Трансплантация реально выполнима не более чем у 12-20% больных. Ранняя летальность при этом методе лечения составляет 20-30%, у 15% пациентов развивается рецидив. Если родственного донора нет, молодым больным может быть выполнена трансплантация от HLA-совместимого неродственного донора.

В последние годы разрабатываются протоколы лечения ингибиторами тирозинкиназы ([иматиниб](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1035.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank)), которые вызывают остановку пролиферации или индукцию апоптоза в клетках, экспрессирующих BCR-ABL-тирозинкиназу. Препарат назначают в дозе 300 мг/сут, эффект развивается обычно на 2-4-й неделе лечения. Применение иматиниба часто позволяет достичь полных цитогенетических ремиссий во всех стадиях болезни.

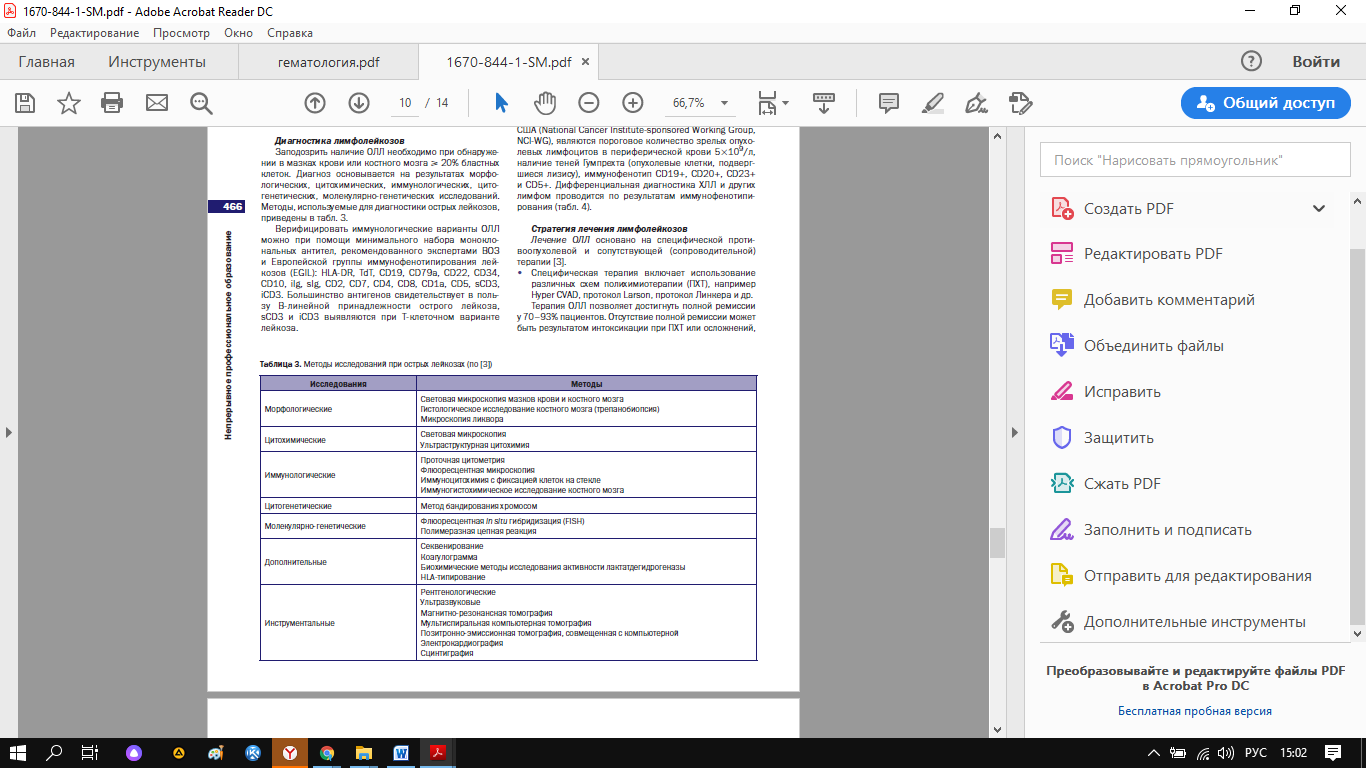
Хронический лимфолейкоз

это лимфопролиферативный лейкоз, морфологическим субстратом кото-рого является клон зрелых CD5+CD19+CD20+CD23+ В-лимфоцитов, обнаруживаемых преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке.

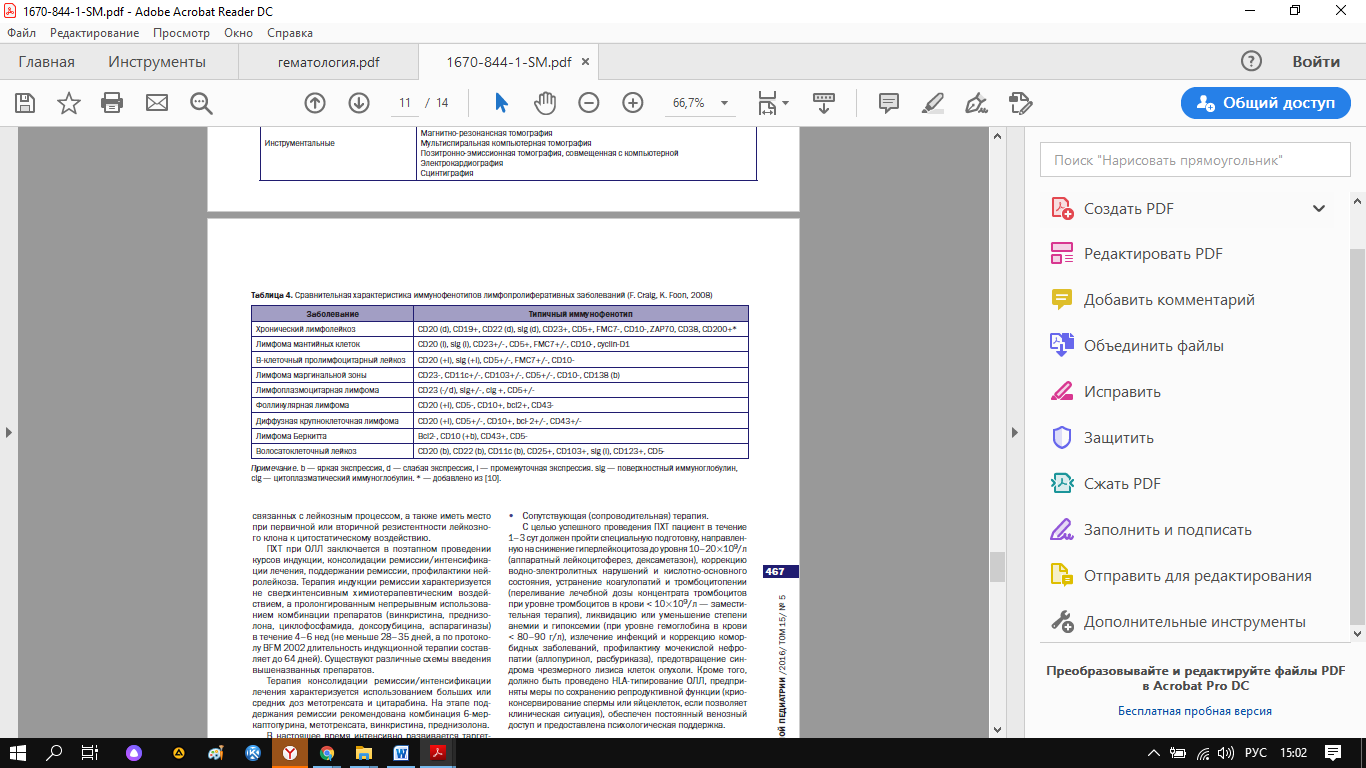
Проявления лимфолейкозов

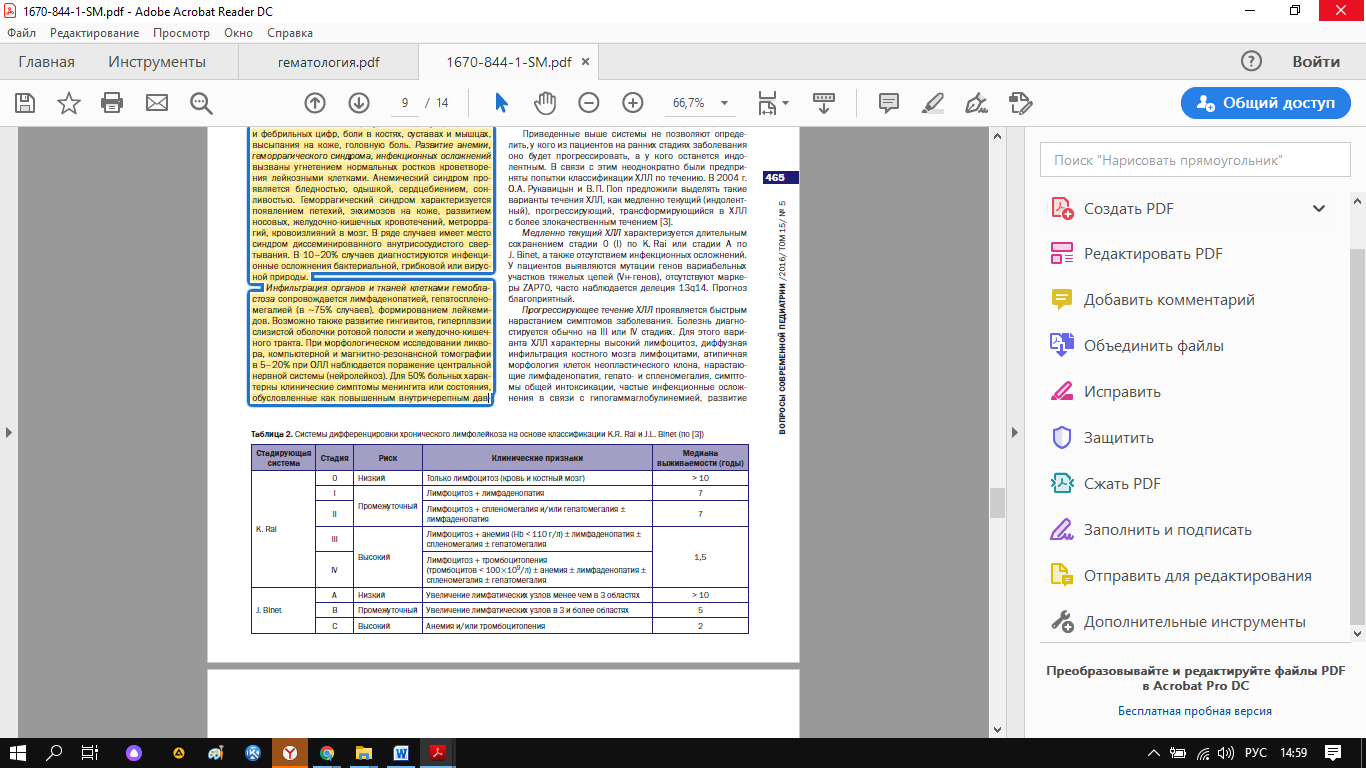
Жалобы пациента и клинические симптомы при острых лейкозах, в т. ч. при ОЛЛ, вызваны несколькими факторами — интоксикацией организма, инфильтрацией органов л йкозными клетками, развитием инфекций, геморрагическим синдромом, развитием анемии. Интоксикация организма и инфекционные осложнения обусловливают неспецифические жалобы пациентов на слабость, потливость, отсутствие аппетита, озноб, повышение температуры тела до субфебрильныи фебрильных цифр, боли в костях, суставах и мышцах, высыпания на коже, головную боль. Развитие анемии, еморрагического синдрома, инфекционных осложнений вызваны угнетением нормальных ростков кроветворения лейкозными клетками. Анемический синдром про-является бледностью, одышкой, сердцебиением, сон-ливостью. Геморрагический синдром характеризуетсяпоявлением петехий, экхимозов на коже, развитием носовых, желудочно-кишечных кровотечений, метрорра-гий, кровоизлияний в мозг. В ряде случаев имеет место синдром диссеминированного внутрисосудистого свер- тывания. В 10–20% случаев диагностируются инфекци- онные осложнения бактериальной, грибковой или вирусной природы. Инфильтрация органов и тканей клетками гемобластоза сопровождается лимфаденопатией, гепатосплено- мегалией (в ~75% случаев), формированием лейкеми-дов. Возможно также развитие гингивитов, гиперплазии слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишеч- ного тракта. При морфологическом исследовании ликво- ра, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в 5–20% при ОЛЛ наблюдается поражение центральной нервной системы (нейролейкоз).

Диагностика



Сравнительная характеристика иммунофенотипов лимфопролиферативных заболеваний (F. Craig, K. Foon, 2008)



Системы дифференцировки хронического лимфолейкоза на основе классификации K.R. Rai и J.L. Binet (по [3])

Лейкемоидные реакции.

Лейкемоидные реакции – это обратимые, вторичные, симптоматические изменения со стороны белой крови, характеризующиеся глубоким сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Как правило, лейкемоидные реакции возникают вследствие воздействия на организм бактериальных, вирусных инфекций, чрезвычайных стрессорных раздражителей, а также разнообразных патогенных факторов бактериальной и небактериальной природы, вызывающих сенсибилизацию организма. С устранением действия основного этиологического фактора возникает и быстрая нормализация состава периферической крови.

Для лейкемоидной реакции не характерны признаки опухолевой прогрессии, свойственные лейкозам, поэтому при них не возникают анемии и тромбоцитопении метапластического характера.

Как и при лейкозах, на фоне развития лейкемоидной реакции возникает выраженное омоложение периферической крови, вплоть до появления бластных элементов, однако в большинстве случаев развития лейкемоидной реакции, за исключением бластемической формы, количество бластных элементов в периферической крови не превышает 1–2 %.

В отличие от лейкоцитозов, лейкемоидные реакции характеризуются, как правило, более высоким содержанием лейкоцитов в периферической крови (исключение – цитопенические варианты лейкемоидной реакции) и более глубоким сдвигом в лейкоцитарной формуле до единичных бластных элементов.

Различают лейкемоидные реакции миелоидного типа, эозинофильного, лимфатического, моноцитарного, моноцитарно-лимфатического типов, а также вторичные эритроцитозы и реактивные тромбоцитозы.

Лейкемоидные реакции миелоидного типа возникают при различных инфекционных и неинфекционных процессах, септических состояниях, интоксикациях эндогенного и экзогенного происхождения, тяжелых травмах, остром гемолизе.

Миелоидные лейкомоидные реакции имеют место при инфарктах миокарда или легкого, термических поражениях, системном васкулите, злокачественных лимфомах, тиреотоксическом кризе. Развитие миелоидных лейкемоидных реакций может провоцироваться на фоне приема ряда лекарственных препаратов: кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, эфедрина, гепарина, адреналина и др.

Формирование нейтрофильного лейкоцитоза и миелоидных лейкемоидных реакций может иметь наследственный характер, в связи с дефицитом рецепторов для С3 компонентов комплемента или при дефектах хемотаксиса (синдром Джоба).

В плане дифференциальной диагностики лейкемоидных реакций, следует отметить, что они развиваются, как правило, на фоне общего тяжелого состояния больного. Для лейкемоидных реакций не характерна спленомегалия, и в цитоплазме клеток нейтрофильного ряда появляются токсическая зернистость, вакуолизация ядра и цитоплазмы и даже прижизненный распад ядра. В пользу лейкемоидных реакций свидетельствует нормальный клеточный состав костного мозга..

При реакциях миелоидного типа наблюдается лейкоцитоз от 10 000 до 50 000 в 1 мкл крови (редко более 50 000 в 1 мкл), а в лейкограмме сдвиг влево – от повышенного количества палочкоядерных клеток до единичных бластных элементов с наличием всех промежуточных форм. Степень гиперлейкоцитоза и сдвиг формулы не всегда соответствуют тяжести основного заболевания, а зависят от реакции кроветворной системы на инфекционно-токсическое влияние. В пунктате костного мозга чаще всего наблюдается увеличение содержания незрелых гранулоцитов, т.е. имеется картина раздражения миелоидного ростка крови.

Необходимо отметить, что в ряде случаев может развиться лейкемоидная реакция миелоидного типа с выраженной бластемией. Подобная реакция наблюдается у больных сепсисом, при хроническом легочном нагноении, при септическом эндокардите, туберкулезе, туляремии и др. В таких случаях приходится дифференцировать лейкемоидную реакцию с лейкозом.

Возможно, что в основе лейкемоидной реакции цитопенического типа лежит задержка созревания и накопление незрелых клеточных элементов в кроветворной ткани.

В таких случаях картина крови напоминает таковую при хроническом миелолейкозе и диагностическом миелофиброзе.

Лейкемоидные реакции моноцитарного типа наблюдаются при ревматизме, инфекционном мононуклеозе, саркоидозе, туберкулезе. Резкое увеличение количества зрелых моноцитов отмечают у больных дизентерией в период острых явлений и в период реконвалесценции. Лейкемоидные реакции моноцитарного типа возникают нередко при диффуных болезнях соединительной ткани, системных васкулитах, узелковом периартериите, солидных опухолях, облучении и т.д.

Л ейкемоидные реакции лимфатического и моноцитарно-лимфатического типов наиболее часто встречаются в детском возрасте при таких заболеваниях, как энтеровирусные инфекции, коревая краснуха, коклюш, ветряная оспа, скарлатина. Лейкемоидная реакция лимфо-моноцитарного типа может возникнуть при синдроме инфекционного мононуклеоза, который вызывается различными вирусами: цитомегаловирусом, вирусами краснухи, гепатита В, аденовирусом, вирусами Herpes simplex, вирусом Эпштейн-Барр.

К лейкемоидным реакциям лимфатического типа относят и иммунобластные лимфадениты, отражающие иммунный процесс в лимфатических узлах, возникающий при действии антигена – аллергена.

Заслуживает внимания так называемый симптоматический инфекционный лимфоцитоз – острое доброкачествоенное эпидемическое заболевание, характеризующееся лимфоцитозом, встречается преимущественно у детей в первые 10 лет жизни, возбудитель – энтеровирус из группы коксаки. В крови – лейкоцитоз от 30 до 100\*109. Содержание лимфоцитов возрастает до 70–80 %. При краснухе, скорлатине, коклюше, отмечается лейкоцитоз от 30–40 %\*109 до 90–100\*109/л.

Лейкемоидные реакции эозинофильного типа занимают 2-ое место по частоте после миелоидныйх реакций, характеризуются увеличением содержания эозинофилов в крови более 15 %. При этом крайне редко возрастает содержание в крови эозинофильных миелоцитов и метамиелоцитов.

Лейкемоидные реакции эозинофильного типа встречаются при следующих формах патологии:

1. Паразитарных инвазиях (17–25 % всех случаев эозинофилии):

а) заражении простейшими (малярия, лямблиоз, амебиаз, токсоплазмоз и др.);

б) заражении гельминтами (трематодозы, аскаридоз, трихинеллез, описторхоз, дифиллоботриоз и др.), как проявление неспецифического синдрома в результате аллергизации организма, чаще при тканевых стадиях развития гельминтов и в период гибели паразитов в тканях под влиянием терапии;

в) заражении членистоногими (чесоточный клещ);

2. Медикаментозных аллергозах. При применении ряда лекарственных препаратов (антибиотики, аспирин, эуфиллин, витамин В1, антиревматические нестероидные средства, препараты золота и др.);

3. Респираторных аллергозах (аллергический ринит, синусит, фарингит, ларингит, сывороточная болезнь, бронхиальная астма);

4. Кожных заболеваниях (экзема, псориаз, ихтиоз, целлюлит и др.);

5. Заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит);

6. Опухолевых заболеваниях (лимфосаркоме, лимфобластном лейкозе, лимфогранулематозе с поражением забрюшинных лимфоузлов, селезенки, тонкого кишечника, при этом высокая эозинофилия – прогностически неблагоприятный признак);

7. Иммунодефицитных состояниях (синдром Вискотта-Олдрича, селективный иммунодефицит IgM);

8. Органных эозинофилиях (эозинофильные панкреатиты, холецистит, паротит, плеврит, миокардит, тропическая эозинофилия легких и др.).

Ведущий гематологический признак лейкемоидной реакции эозинофильного типа – высокий лейкоцитоз с выраженной эозинофилией (20–70 % эозинофилов в общем количестве лейкоцитов).

Лейкемоидные реакци базофильного типа встречаются редко. Реактивная базофилия может развиться при аллергических реакциях, гемолитической анемии, неспецифической язвенном колите, гипотиреозе, лейкозах.

При гематологических заболеваниях (при хроническом миелолейкозе, лимфогранулематозе) встречается эозинофильно-базофильная ассоциация.

Вторичные эритроцитозы также рассматриваются как лейкемоидные реакции. Причины развития вторичных эритроцитозов чаще всего связывают с повышенной продукцией в почках эритропоэтина как реакции на гипоксию, развивающуюся при хронической дыхательной недостаточности, сердечной недостаточности, врожденных и приобретенных пороках сердца, болезнях крови. Эритроцитозы возникают при болезни и синдроме Иценко-Кушинга, при усиленной выработке андрогенов.

Эритроцитозы при контузиях, стрессе, гипертоническом синдроме имеют центральный генез.

Реактивные тромбоцитозы наблюдаются у некоторых больных со злокачественными образованиями, после спленэктомии или атрофии селезенки, при гемолитических анемиях, ревматическом полиартрите, атеросклерозе, хроническом гепатите.

# Список литературы

1. Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. / ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - Т. 2. - 904 с.

2. Онкология: учебник для вузов / Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К., Поляков Б.И. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 512 с.

3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых, 2018 год.

4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза, 2014 год.

5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диффузной В-крупноклеточной лимфомы взрослых 2014г

6. Российские клинические рекомендации по диагнотике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2016г

7. Litvitsky Peter F., Zhevak Tatyana N. Hematological Malignancies. Lymphocytic Leukaemia. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (5): 457–470. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1620)

8. Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Понукалина Е.В., Жевак Т.Н., Полутова Н.В., Бизенкова М.Н. ЛЕКЦИЯ 4 ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ОТЛИЧИЯ ОТ ЛЕЙКОЗОВ // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 7. – С. 186-188;  
URL: http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=7792 (дата обращения: 08.05.2020).