

ФГБОУ ВО СОГМА
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней № 4.

Зав. каф. д. м. н. профессор АСТАХОВА З.Т.

**Методические указания для проведения практического занятия
со студентами 6 курса лечебного факультета по теме:**

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ.**

Владикавказ 2020 – 2021 уч. год.

**Методические указания проведения практического занятия
со студентами 6 курса лечебного факультета по теме:**

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙКОЗОВ

Цель занятия. Студенты должны уметь:

- 1) сделать общее предположение о системном заболевании крови;
- 2) подтвердить диагноз лейкоза на основании анализа крови и миелограммы;
- 3) определить характер течения, форму и стадию лейкоза, осложнения;
- 4) провести дифференциальный диагноз с синдромосходными заболеваниями;
- 5) определить тактику лечения больных.

Содержание занятия

Определение. Опухоли кроветворной ткани - гемобластозы - разделяются на лейкозы и гематосаркомы. **Лейкозы** - опухоли, происходящие из кроветворных клеток (III класс) и первично поражающие костный мозг. **Гематосаркомы** (лимфомы) первично исходят из лимфатической ткани вне костного мозга.

Лейкозы разделяются на **острые** (миело-, лимфо- и монобластные, недифференцированные) и **хронические** (миелоидный, миелофиброз, или сублейкемический миелолейкоз, лимфатический, болезнь Вальденстрема, эритремия, миеломная болезнь), **лимфомы** - лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы.

Этапы диагноза

1. Общее предположение о системном заболевании крови основывается на выявлении следующих синдромов:

- **признаков анемии:** бледность кожных покровов и слизистых оболочек, гипоксический синдром (слабость, одышка, сердцебиение, снижение работоспособности, могут быть дистрофические изменения по органам), анализ периферической крови (снижение эритроцитов и гемоглобина);
- **признаков гиперплазии кроветворной ткани и экстрамедуллярного кроветворения** (увеличение разных групп лимфатических узлов, печени, селезенки, кожные инфильтраты);
- **геморрагического синдрома:** кровоизлияния и кровотечения, симптомы жгута, щипка;
- **признаков снижения иммунологической резистентности организма:** инфекционно-септические и язвенно-некротические поражения (пневмонии, ангины и др.)

2. Подтверждение диагноза лейкоза:

- **анализ периферической крови:** высокое содержание незрелых клеток определенного вида;

- **миелограмма:** гиперплазия белого кроветворения за счет незрелых (бластных) форм миелокариоцитов, угнетение эритро- и тромбопоэза, увеличение отношения лейкоформ к эритроформам. Могут использоваться также данные трепанобиопсии.

3. Определение характера течения лейкоза.

Показатель	Лейкоз	
	Острый	Хронический
Основной клеточный субстрат	Бластные клетки (более 10-20%)	Созревающие и зрелые клетки
Лейкемический «провал»	Имеется	Все промежуточные формы
Лейкоцитоз	Невысокий, может быть лейкопения	Чаще высокий
Тромбоциты	Снижены	Могут быть повышены
Увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки	Нет или небольшое	Постоянное, выраженное
Язвенно-некротические процессы	Имеются	Нет
Злокачественность	Большая	Нет

Злокачественность процесса выражается в признаках опухолевой прогрессии: быстрый опухолевый рост в пределах костного мозга или вне его, угнетение нормальных ростков кроветворения, рефрактерность к ранее эффективной терапии.

К злокачественным формам относят острый лейкоз, хронический миелолейкоз. Относительно доброкачественными считаются хронический лимфолейкоз, эритремия, остеомиелофиброз.

4. Определение гематологического варианта: лейкемического, сублейкемического, алейкемического (в зависимости от количества лейкоцитов, наличия или отсутствия в крови бластных клеток), лейкопенического.

5. Определение нозологической формы лейкоза: по морфологии, цитохимическому и цитогенетическому (Ph-хромосома) исследованию клеток, а также по клиническим особенностям.

Следует учитывать, что различные формы острого лейкоза имеют сходную клиническую картину. Морфология бластных клеток часто не может быть установлена без цитохимического исследования (недифференцированный лейкоз).

Основные нозологические формы хронического лейкоза имеют некоторые особенности:

- **миелолейкоз:** значительное увеличение селезенки и печени; в крови, помимо клеток нейтрофильного ряда, отмечаются базофилы и эозинофилы;

- **остеомиелолейкоз и миелофиброз:** более доброкачественное многолетнее течение. Выраженная сплено- и гепатомегалия, боли в костях, изменения костей: утолщение, сужение костного канала, уплотнение губчатого слоя. Часто суб- или алейкемический вариант, иногда эритробластоз, тромбоцитоз. Отсутствует Ph-хромосома и щелочная фосфатаза в нейтрофилах;

- **лимфолейкоз:** более пожилой возраст, многолетнее доброкачественное течение. Генерализованное увеличение лимфатических узлов плотноэластической консистенции, реже - увеличение селезенки и печени, чаще - поражение кожи. В крови: чаще лейкоэмические формы, клетки Боткина -Гумпрехта. Возможны аутоиммунные кризы.

6. Определение стадии лейкоза (по степени пролиферации лейкозной ткани, генерализации процесса, осложнениям).

Острый лейкоз:

- **начальная стадия** - ретроспективно;
- **развернутая** - при наличии основных клинических и гематологических проявлений;
- **ремиссия** — при нормализации клинической картины и периферической крови, допускается нерезкая анемия, лейкопения (до 1,5-109/л), тромбоцитопения (до 100,0-109/л); полная - с наличием в миелограмме не более 5% бластных клеток, неполная – до 6-20%;
- **рецидив** - возврат клинических и гематологических симптомов;
- **терминальная** - тяжелая анемия, тромбоцитопения, резистентность к химиотерапии, дистрофический синдром, истощение, язвенно-некротические осложнения.

Хронический лейкоз:

- **начальная стадия** - общее состояние удовлетворительное, умеренные изменения гемограммы и органов без признаков генерализации и осложнений;
- **развернутая** - фаза обострения: нарушение общего состояния, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и органов, могут быть инфаркты селезенки, нерезкая анемия, геморрагический синдром, бластные кризы и аутоиммунный синдром (лихорадка, гемолитическая желтуха, увеличение лимфатических узлов); фаза ремиссии: улучшение состояния, нормализация температуры, уменьшение лимфатических узлов и органов, улучшение гемограммы;
- **терминальная:** бластемия, анемия, тромбоцитопения, осложнения, кахексия.

7. Проведение дифференциального диагноза.

Заболевание	Вариант лейкоза	Отличительные признаки
Лейкемоидная реакция	Сублейкемическая форма миелолейкоза	Наличие основного заболевания (сепсис, туберкулез, рак, интоксикация и др.), нормальное количество тромбоцитов и базофилов, нет Ph-хромосомы, активность щелочной фосфатазы нормальная или повышенная
Апластическая анемия, агранулоцитоз	Острый лейкоз, алейкемическая форма, с панцитопенией	Отсутствие увеличения лимфатических узлов и органов, опустошение костного мозга, лимфоидные клетки
Лимфогранулематоз	Хронический лимфолейкоз, особенно алейкемические формы, с увеличенными висцеральными лимфатическими узлами	Лимфопения, нет клеток Боткина-Гумпрехта, узлы разной плотности, лихорадка, кожный зуд, эозинофилия. Клетки

Оформление диагноза: нозологическая форма, тип течения, гематологический вариант, стадия, осложнения.

Общие принципы лечения лейкозов

1. Подавление лейкемической пролиферации путем применения цитостатических препаратов, выбор которых зависит от гематологической и клинической формы лейкоза.

Препараты	Показания
Антиметаболиты:	
Пуриновые (6-меркантопурин)	Острый лимфобластный лейкоз, бластный криз при хроническом миелоидном лейкозе
Пиримидиновые (цитозин-арабинозид)	Острый миелобластный и недифференцированный лейкоз
Препараты фолиевой кислоты:	

Метотрексат (аметоптерин)	Острый лимфобластный и недифференцированный лейкоз
Антимитотические:	
Винкристин, винбластин	Острый лимфобластный лейкоз
Алкилирующие хлорэтиламины:	
Циклофос фан, допан	Острый лимфобластный и хронический лимфолейкоз
Лейкеран, дегранол	Хронический лимфолейкоз
Антибиотики:	
Рубомицин	Острый лимфобластный и миелобластный лейкоз
Производные сульфоновой кислоты:	
Миелосан, миелобромол	Хронический миелолейкоз
Ферменты:	
L-аспаргиназа	Острый лимфобластный и миелобластный лейкоз
Стероидные гормоны:	
Преднизолон	Острый лейкоз, кризы, в составе полихимиотерапии
Лучевая терапия	Спленомегалия, опухолевые формы
Операция:	
Спленэктомия	Спленомегалия, гигтерспленизм

2. Лечение инфекционных осложнений: антибиотики, гамма-глобулин, асептика, уход за кожей и слизистыми оболочками.

3. Борьба с анемией: переливание крови, эритроцитной массы, витамины, препараты железа.

4. Борьба с кровотечениями: переливание свежей крови, плазмы, тромбоцитной массы.

5. Стимуляция иммунологической защиты в стадии индуцированной гипоплазии кроветворения: введение иммуноглобулинов, иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, подсадка лимфоидных органов, костного мозга).

6. Выведение из организма лейкозных клеток (цитоферез).

Тактика лечения острых лейкозов.

1. Индукция полной ремиссии (обычно при лимфобластном лейкозе) с помощью интенсивных курсов полихимиотерапии в течение 4-6 нед. до развития гипоплазии кроветворения (курсы 5-7 дней с перерывом 10-14 дней).

Полихимиотерапия (для одновременного воздействия на разные фазы митотического процесса лейкозных клеток) осуществляется по различным программам: ВАМП - винкристин, аметопте-рин, 6-меркаптопурин, преднизолон; ЦВАМП - циклофосфан + ВАМП; ЦЛАП - циклофосфан, L-аспаргиназа, преднизолон; АВАМП - цитозинорабинозид + ВАМП и др.

Дозы цитостатических препаратов уменьшаются вдвое при снижении лейкоцитов до $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $40,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Цитостатическая терапия отменяется при уровне лейкоцитов менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, язвенном стоматите, диарее, тяжелой рвоте.

При достижении индуцированной гипоплазии кроветворения проводятся мероприятия по борьбе с анемией, кровотечениями, по профилактике и лечению инфекционных осложнений. При восстановлении количества лейкоцитов более $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ цитостатическая терапия возобновляется.

При нейрорлейкемии - дополнительное эндолюмбальное введение циклофосфана.

2. Укрепление (консолидация) ремиссии путем дополнительного проведения 2-3 курсов интенсивной химиотерапии.

3. Поддерживающая терапия в период ремиссии с помощью 3-6-недельных курсов монокимиотерапии в основном антиметаболитами (при лимфобластном лейкозе не менее трех лет под контролем анализов периферической крови и миелограммы).

Тактика лечения хронических лейкозов.

В I, частично во II стадии проводятся главным образом общеукрепляющие мероприятия, наблюдение, санация очагов инфекции, возможна первичноподдерживающая терапия (при лейкоцитозе до $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$, с тенденцией к нарастанию и сдвигу в лейкоцитарной формуле до миелоцитов; селезенка не увеличена или увеличена незначительно).

Контрольные анализы крови не реже 1 раза в месяц.

Показания для активной курсовой цитостатической терапии:

- лейкоцитоз более $120,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
- тенденция к анемии и тромбоцитопении;
- прогрессирующее увеличение лимфатических узлов, органов, синдром сдавления;
- дистрофические расстройства (похудание и др.).

Курс лечения 2-3 нед до уменьшения числа лейкоцитов до 10,0-15,0-10%.

Контрольные анализы крови 1 раз в 5-7 дней.

Особенности лечения хронического миело- и лимфолейкоза.

Стадия	Миелолейкоз	Лимфолейкоз
Начальная	Первичносдерживающая терапия (миелосан 2-4 мг 1 раз в 7-10 дней) амбулаторно.	Общеукрепляющие мероприятия, наблюдение
Развернутая	Курсовая химиотерапия Миелосан Миелобромол Допан Лучевое лечение	Курсовая химиотерапия Лейкеран Циклофосфан Дегранол Спленэктомия Лучевое лечение
Властный криз	Полихимиотерапия	Преднизолон
Терминальная	Полихимиотерапия Симптоматическое лечение	Симптоматическое лечение

В стадии ремиссии с уменьшением количества лейкоцитов до 15,0-20,0-109/л с почти полной нормализацией формулы крови и размеров селезенки переходят к поддерживающей терапии с введением медикамента 1-2 раза в неделю. При рецидиве заболевания повторяется курсовое лечение.

При эритремии вначале проводится кровопускание, при неэффективности - имифос, миелобромол, миелосан, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота.

При миеломной болезни - сарколизин, циклофосфан, преднизолон, анаболические стероиды.

Резюме.