



ФГБОУ ВО «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №5

**Пособие для самоподготовки клинических
ординаторов и слушателей системы послевузовского
образования, обучающихся по специальности
«Терапия» «Скорая медицинская помощь» «Общая
врачебная практика»
на тему:**

"Лейкозы"

Утверждено ЦКУМС СОГМА (протокол №1 от 28.08. 2020 г.)

Тема занятия: «ЛЕЙКОЗЫ»

Продолжительность занятия: 3 часа

Место проведения занятия: учебная комната, гематологическое отделение.

Мотивация.

Заболеваемость гемобластозами относительно невысока (порядка 10 на 100 000 населения в год) и занимает 6-8-е место среди новообразований, то есть 6-7% их числа. В развитых странах гемобласты составляют около 1% всех причин смертности населения. На их долю приходится от 6 до 10% всех случаев смерти от злокачественных новообразований, а среди пациентов в возрасте 30 лет – 50%.

Острый лейкоз – довольно редкое заболевание: оно составляет лишь 3% всех злокачественных опухолей человека. Но среди гемобластозов острые лейкозы занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость острыми лейкозами составляет в среднем 5 случаев на 100 000 населения в год. 75% всех случаев диагностируется у взрослых, причем среднее соотношение миелоидных лейкозов и лимфоидных составляет 6:1.

Хронический лимфолейкоз часто встречается среди населения европейских стран, Канады, США (15-40% всех случаев лейкозов), очень редко наблюдается в странах Юго-Восточной и Восточной Азии.

Порядок самостоятельной работы интерна (клинического ординатора, слушателя) по самоподготовке к практическому и семинарскому занятию:

1. Ознакомление с целями и содержанием семинарского и практического занятия.
2. Проверка и восстановление исходного уровня знаний.
3. Теоретическое освоение ООД (ориентировочной основы деятельности).
4. Проверка усвоения знаний и умений для решения клинических задач.
5. Подготовка неясных вопросов и положений для выяснения их на практическом и семинарском занятии.

Задание 1.

ОЗНАКОМЛЕНИЕ С ЦЕЛЯМИ И СОДЕРЖАНИЕМ ЗАНЯТИЯ

Цель занятия: углубление и приобретение знаний и практических навыков диагностики, дифференциальной диагностики при острых и хронических лейкозах.

Оснащение занятия: тематические больные; таблицы; набор общих анализов крови при различных патологических состояниях; результаты дополнительных исследований (миелограммы, рентгенограммы органов грудной клетки и др.); квалификационные тесты; ситуационные задачи.

План и организационная структура занятия «Лейкозы».

№/№	Этапы занятия	Время в мин.	Уровень усвоения	Место проведения занятия	Оснащение занятия
1.	Организация мероприятия	5	-	Учебная комната	Журнал
2.	Контроль исходного уровня знаний у слушателей	15	-II	Учебная комната	Контрольные вопросы и задачи, анализы крови и костного мозга
3.	Клинический разбор больных /2 чел./	40	II	Палаты отд.	Больной, история болезни.
4.	Анализ полученных данных: выделение и этиопатогенетическая	15	III	Учебная комната	Истории болезни, таблица: классификация

	трактовка основных симптомов, определение круга заболеваний для диф. диагноза при лейкозах.				лейкозов.
5.	Диф. диагноз	30	III	Учебная комната	Истории болезни. Таблицы.
6.	Предварительный диагноз	5	III	----//----	Истории болезни. Таблицы
7.	План обследования больных	5	III	----//----	Истории болезни. Таблицы
8.	Анализ лабораторных и инструментальных методов исследования у больных.	20	III	----//----	Истории болезни, гемограммы, миелограммы, таблицы.
9.	Обоснование и формулировка клинического диагноза.	5	III	----//----	Истории болезни. Таблицы.
10.	Лечение: общие принципы, режим, медикаментозное лечение, химиотерапия, профилактика.	20	II	----//----	История болезни, таблицы, лекарственные препараты.
11.	Контроль конечного уровня знаний	20	III	----//----	Контрольные тесты-задачи. Миелограммы.
12	Задание на дом	5	III	----//----	Список литературы. Методическое пособие

В соответствии с государственным стандартом послевузовской профессиональной подготовки специалистов с высшим медицинским образованием по специальности

Обучающийся должен знать: • Основные этиологические факторы развития лейкозов. • Классификацию острых и хронических лейкозов. • Клинические проявления острых и хронических лейкозов. • Круг заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз по ведущему синдрому у конкретного больного; • Объем дополнительных методов исследования и их интерпретацию при подозрении на острый или хронический лейкоз; • Принципы постановки клинического диагноза в соответствии с принятой классификацией; • Общие принципы патогенетической и симптоматической терапии острых и хронических лейкозов. Прогноз пациента с острым и хроническим лейкозом.	Литература: 1. «Хронические лейкозы», Рукавицын О. А., Поп В. П., 2004 г. 2. Воробьев А.И. Опухоли лимфатической системы. - Гематология и трансфузиология. -2000. - 45. -№3. –С.3-14. 3. Клиническая онкогематология: рук-во для врачей / под ред. М.А.Волковой.-М.: Медицина. -2001. -576 с. 4. Внутренние болезни в вопросах и ответах: Учебное пособие для медицинских вузов / Под ред. Проф. Ю.Р. Ковалева.- СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004.- 656 с. 5. Руководство по внутренним болезням / Под ред. Тинсли Р.Харрисон, 2003. Т.1, часть 6, раздел 2. 6. «Множественная миелома», Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М., 2004 г.
Обучающийся должен уметь:	Литература:

• Выделять и формировать ведущий синдром. • Проводить дифференциальный диагноз по ведущему синдрому. • Формулировать предварительный диагноз. • Составить план дополнительного обследования больного при подозрении на острый или хронический лейкоз. • Интерпретировать гемограмму и миелограмму при острых и хронических лейкозах. • Формулировать клинический диагноз в соответствии с принятой классификацией. • Назначить лечение разбираемому больному.	1. Померанцев В.П. Руководство по диагностике и лечению внутренних болезней.- М.: ГОУ ВУНМЦ РФ, 2001.- 528с. 2. Денисов И.Н., Мовшович Б.Л. Общая врачебная практика (семейная медицина): Практическое руководство. – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005.- 1000 с. 3. Внутренние болезни. // Под ред. С.И. Рябова.- СПб.: СпецЛит, 2004.- 879 с. 4. Михайлов Е.Г. Апластическая анемия / Врач.- 2001.- № 12.- с. 18. 5. Шиффман Ф. Дж. Патология крови / Ф.Дж. Шиффман. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 448с.
---	---

Задание 2.

Для того, чтобы овладеть умениями и навыками, приведенными выше, Вы должны воспроизвести и при необходимости восстановить Ваши знания, касающиеся данной темы.

В процессе самоподготовки обратите внимание на следующие контрольные вопросы:

1. Дайте определение и охарактеризуйте понятие «острый лейкоз».
2. Как классифицируется острый лейкоз по течению?
3. Перечислите этиологические факторы острого лейкоза.
4. Чем характеризуются клинические проявления начальной стадии острого лейкоза?
5. Как проявляется острый лейкоз в развернутой стадии?
6. В чем заключаются клинические проявления нейрорлейкоза?
7. Перечислите дополнительные исследования при подозрении на острый лейкоз.
8. В чем заключаются принципы патогенетической терапии острого лейкоза?
9. Что включает симптоматическая терапия острого лейкоза.
10. Какие побочные эффекты вызывает терапия цитостатиками при остром лейкозе?
11. Дайте определение понятию «хронический миелолейкоз».
12. Какие изменения клинического анализа крови характерны для различных стадий хронического миелолейкоза?
13. Что такое лейкемоидная реакция?
14. Дайте определение понятию «хронический миелолейкоз».
15. Перечислите дополнительные методы исследования при подозрении на хронический лимфолейкоз.

Соответствуют ли Ваши знания необходимым требованиям, Вы можете проверить по следующим контрольным тестовым вопросам:

1. Выраженное похудание характерно:
 - а) для лимфопролиферативных заболеваний
 - б) для миелопролиферативных заболеваний
 - в) для болезни Кули
 - г) для мегалобластной анемии
2. Увеличение и уплотнение печени в ранней стадии заболевания наблюдается:
 - а) при хроническом миелолейкозе

- б) при множественной миеломе
- в) при болезни тяжелых цепей
- г) при геморрагическом васкулите

3. Решающее отличие злокачественной опухоли от доброкачественной состоит:

- а) в темпе увеличения массы опухоли
- б) в секреции аномальных белков
- в) в наличии метастазов
- г) в наличии опухолевой прогрессии

4. В основе подразделения лейкозов на острые и хронические лежит:

- а) характер течения заболевания
- б) возраст больных
- в) степень угнетения нормальных ростков кроветворения
- г) степень анаплазии элементов кроветворной ткани

5. Понятие "опухолевая прогрессия" лейкозов означает:

- а) более злокачественное течение
- б) прогрессирование процесса
- в) появление новых автономных, более патологических клонов клеток
- г) все перечисленное

6. Лечение острых лейкозов включает:

- а) мероприятия, направленные на индукцию ремиссии
- б) мероприятия, направленные на консолидацию достигнутой ремиссии
- в) непрерывную поддерживающую терапию
- г) курсы реиндукционной терапии
- д) все перечисленное

7. Некротическая энтеропатия у больных острым лейкозом характеризуется всеми перечисленными признаками, кроме:

- а) высокой лихорадки
- б) диареи
- в) шума плеска и урчания при пальпации в илеоцекальной области
- г) тенезмов
- д) развития на фоне агранулоцитоза

8. Характерными особенностями периферической крови при хроническом миелолейкозе в развернутой стадии заболевания являются:

- а) увеличение числа лимфоцитов
- б) сдвиг формулы крови влево до метамиелоцитов
- в) базофильно-эозинофильная ассоциация
- г) появление клеток типа плазмобластов
- д) верно б) и в)

9. Трансплантация костного мозга применяется:

- а) в фазе индукции ремиссии острых миелоидных лейкозов
- б) в фазе ремиссии после первого рецидива острого лимфобластного лейкоза у детей
- в) в фазе ремиссии после первой атаки острого миелоидного лейкоза (первая ремиссия)
- г) верно а) и б)
- д) верно б) и в)

10. Максимальная эозинофилия, наблюдаемая при гемобластозах может составлять:

- а) 10-12%
- б) 20-40%
- в) 40-60%
- г) 60-80%

11. Патогенез тромботических осложнений при эритремии обусловлен:

- а) увеличением массы циркулирующих эритроцитов, замедлением тока крови и повышением ее вязкости
- б) тромбоцитозом
- в) нарушением функциональных свойств тромбоцитов
- г) всеми перечисленными факторами

12. Парапρωтеинемические гемобластозы характеризуются:

- а) происхождением из В-лимфоцитов
- б) происхождением из Т-лимфоцитов
- в) секрецией моноклональных иммуноглобулинов
- г) высокой эозинофилией
- д) верно а) и в)

13. У больных хроническим лимфолейкозом может наблюдаться:

- а) криоглобулинемия
- б) парапρωтеинемия
- в) дефицит альфа 1-антитрипсина
- г) верно а) и б)
- д) верно а) и в)

14. Наиболее частым клиническим признаком сублейкемического миелоза является:

- а) спленомегалия
- б) анемический синдром
- в) портальная гипертензия
- г) тромботические осложнения
- д) прогрессирующее похудание

15. Поражение средостения чаще наблюдается при следующем варианте лимфогранулематоза:

- а) лимфогистиоцитарном
- б) склеронодулярном
- в) смешанно-клеточном
- г) лимфоидного истощения

16. Синонимами названия "миеломная болезнь" являются:

- а) солитарная плазмоцитома
- б) болезнь Педжета
- в) болезнь Рустицкого - Калера
- г) генерализованная плазмоцитома
- д) верно в) и г)

17. В патогенезе лимфогранулематоза существенную роль играют:

- а) аллергия
- б) стресс
- в) инфекция
- г) клеточный иммунодефицит
- д) гуморальный иммунодефицит

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. а)
2. а)
3. г)
4. г)
5. г)
6. д)
7. г)
8. д)
9. д)
10. г)
11. г)
12. д)
13. г)
14. а)
15. б)
16. д)
17. г)

Задание 3.

Разберите основные положения по теме: «Лейкозы».

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

Острый лейкоз (острая лейкемия) — группа опухолевых заболеваний системы крови, морфологическим субстратом которых являются клетки-предшественницы гемопоэза.

При остром лейкозе первично мутировавшая гемопоэтическая клетка практически не способна к дифференцировке, а может лишь бесконтрольно воспроизводить саму себя, что, в конечном итоге, приводит к накоплению огромного количества незрелых бластных клеток и угнетению нормального гемопоэза.

Классификация острых лейкозов

В основе общепринятой франко-американо-британской классификации (FAB) 1976 г. лежит разделение острых лейкозов по морфологическим и цитохимическим признакам лейкозных клеток. Различают лимфобластные острые лейкозы (L-тип), которые в свою очередь делятся на три морфоцитохимических варианта (L₁, L₂, L₃-подтипы) и нелимфобластные острые лейкозы (M-тип), среди которых выделяют M₀-подтип с отсутствием дифференцировки бластных клеток (недифференцированный острый лейкоз), M₁, M₂, M₃-подтипы с преимущественно гранулоцитарной дифференцировкой клеток, различающиеся по степени цитоплазматической зрелости, M₄, M₅ — с моноцитарной, M₆ — острый эритробластный лейкоз, M₇ — острый мегакариоцитарный лейкоз. В случае если в костном мозге присутствуют два патологических клона (лимфо- и миелобластные опухолевые клетки), говорят о билинейном лейкозе. Иногда дифференцировка одной стволовой клетки идет одновременно по двум путям: лимфоидному и миелоидному, такие лейкозы носят название бифенотипических.

В течение острого лейкоза можно выделить:

1. первичную активную фазу (первую атаку), подразделяющуюся на начальную и развернутую стадии;
2. ремиссию;
3. рецидив (повторную атаку), подразделяющийся на костномозговой, экстрамедуллярный и комбинированный варианты;
4. терминальную стадию.

В диагнозе отражается не только морфоцитохимический вариант, но и стадия заболевания.

Этиология острого лейкоза

Развитие острого лейкоза у человека, по-видимому, носит мультифакторный характер. Экспериментальные модели лейкемогенеза предполагают, что для развития лейкоза необходимо, как минимум, два мутагенных фактора. Значительное число острых лейкозов инициируются ещё внутриутробно, однако для реализации опухолевого процесса необходимо воздействие постнатальных факторов.

При генетических заболеваниях (болезни Дауна, анемии Фанкони, синдроме Клейнфельтера, нейрофиброматозе и др.), а также при определенных хромосомных аномалиях (транслокациях 1, 2, 4, 8, 9, 11, 14, 16, 22 пар, в частности, при t 9; 22 - филадельфийской хромосоме, инверсии и делеции 16-й пары, гипердиплоидии и др.) риск развития острого лейкоза повышен в десятки и даже сотни раз. Обнаружено, что и отдельные точечные мутации, в том числе делеция p15 или p16, связаны с развитием этого заболевания. Моносомия 7-й пары специфична для семейной формы болезни, при которой дети заболевают острым нелимфобластным лейкозом в возрасте до 20 лет. Суммарно генные и хромосомные аномалии обнаруживаются более чем у 50% больных с острым лейкозом. По мере прогрессирования заболевания их число нарастает за счет вторичных, вновь образующихся поломок.

Доказанным считается провоцирующее значение ионизирующего излучения, химических канцерогенов (пестициды, растворители), некоторых медикаментов (хлорамфеникол). Активно дискутируется роль вирусной инфекции, употребления алкоголя, курения и других факторов, однако у значительной части больных выявить влияние какого-либо фактора не представляется возможным.

Патогенез острого лейкоза

В костном мозге появляется одна или несколько стволовых лейкозных клеток, являющихся предшественниками всей лейкозной популяции. Наряду с этим, в костном мозге сохраняются нормальные кроветворные элементы, что позволяет в течение некоторого времени поддерживать гемопоэз. Однако лейкозный клон в силу ускоренной пролиферации обладает преимуществом в темпе роста, что позволяет ему достаточно быстро вытеснить нормальное кроветворение.

В патологическом клоне резко нарушаются процессы созревания и пролиферации: значительно уменьшается количество «дремлющих», т. е. находящихся в состоянии покоя, клеток за счет увеличения доли активно пролиферирующих, при этом дифференциация лейкозных клеток тормозится или прерывается совсем.

Продукты метаболизма и ускоренного распада опухолевых клеток вызывают лихорадку и интоксикацию, а дальнейшее возрастание их концентрации приводит к угнетению нормального гемопоэза с развитием анемии, кровотечений, нейтропении, иммунодефицита, ДВС-синдрома.

С другой стороны, имеет место гиперпластический синдром. Во внутренних органах, в суставах, поднадкостнично, в сосудах, в нервной системе, в коже, в глазницах, в яичках, в яичниках, в матке появляются лейкозные инфильтраты, по сути, метастазы опухоли, обуславливающие возникновение местных гемодинамических расстройств, дистрофических нарушений и некрозов.

Клинические проявления острого лейкоза

В начальную стадию острого лейкоза симптоматика разнообразна, но неспецифична. Пациенты предъявляют жалобы на беспричинную лихорадку, чаще носящую неправильный характер, быструю утомляемость, общую слабость, снижение аппетита, боли в костях, головные боли, боли в животе, рвоту. Присоединение вторичной инфекции часто маскирует истинные причины выявляемых симптомов. В таком случае врача должно настораживать появление цитопении в клиническом анализе крови. При объективном обследовании обращает на себя внимание бледность кожных покровов, дистрофические изменения слизистых оболочек. Часто выявляются «заеды», кровоточивость и гипертрофия десен, кровоизлияния и некротические изменения во рту, стоматиты.

В развернутую стадию болезни описанные симптомы усиливаются. В первую очередь, присоединяются геморрагический синдром и лимфаденопатия. Кровотечения — чаще носовые, но бывают желудочно-кишечные или почечные, носят упорный, рецидивирующий характер, трудно купируются и приводят к анемии. Геморрагии на коже и слизистых оболочках характеризуются множественностью и полихромностью, часто носят распространенный характер.

Типичным является увеличение лимфатических узлов, как правило, передне- и заднешейных, реже подмышечных и паховых. Узлы могут достигать 6—8 см в диаметре, они плотные, не спаянные между собой, безболезненные. При некоторых формах острого лейкоза встречается увеличение лимфатических узлов в виде конгломератов. При рентгенологическом обследовании иногда выявляется увеличение лимфоузлов средостения.

Наряду с увеличением лимфатических узлов, часто наблюдается выраженная гепатоспленомегалия. Обычно увеличение печени и селезенки развивается одновременно. Клинически это сопровождается увеличением размеров живота, появлением диспептических явлений.

Реже переход в развернутую стадию болезни проявляется резким усилением или появлением болей в костях и/или суставах. Чаше боли возникают в длинных трубчатых костях ног, реже рук, в ребрах и позвоночнике. Пораженные суставы несколько увеличиваются в объеме, болезненны, однако кожа над ними обычной окраски, местной гипертермии не определяется. Возможно поражение любого сустава. Иногда вследствие интенсивности и распространенности болей происходит полное обездвиживание больного.

В некоторых случаях выявляется специфическое поражение кожи — лейкемиды, представляющие собой плотные образования размером около 1,0 см, темно-желтого или бурого цвета, располагающиеся в области грудной клетки, таза, на волосистой части головы. В связи с пролиферацией лейкозных клеток в ретробульбарной клетчатке эпизодически развивается экзофтальм, как правило, асимметричный.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по большей части вызываются вторичной анемией и в меньшей степени — лейкемической инфильтрацией миокарда. Обнаруживается расширение границ сердца, тахикардия, появляется систолический шум на верхушке.

Вовлечение в патологический процесс легких и почек обычно проявляется после присоединения вторичной инфекции и клинически протекает в виде множественной очаговой пневмонии, выпотного плеврита или пиелонефрита, хотя при гистологическом исследовании и в этих органах обнаруживаются лейкемические пролифераты. Вследствие вторичного иммунодефицита инфекция имеет тенденцию к генерализации, возникновению септицемии, септикопиемических очагов.

Встречается лейкемическая инфильтрация яичек и слюнных желез.

Клинические проявления нейролейкоза

Нейролейкоз — поражение нервной системы, занимает особое место в клинической картине заболевания. Возможно бессимптомное течение, однако чаще других на первое место выходят менингеальные симптомы. Характерно постепенное — в течение 1—2 нед, нарастание головных болей с последующим присоединением тошноты, рвоты, головных болей, светобоязни.

В дальнейшем нередко появляются признаки энцефалита — очаговая симптоматика, мозжечковые нарушения, парезы мимической мускулатуры и языка. Возможно развитие судорог тонико-клонического характера, гемипарезов, моторной афазии.

Иногда нейролейкоз протекает с дизэнцефальной симптоматикой, что проявляется нарушениями терморегуляции, ожирением или кахексией, голодом, жаждой, полиурией, сонливостью, исчезновением дермографизма.

Значительно реже клиническая картина обусловлена проявлениями полирадикулоневрита, плексита, мезэнцефальными симптомами (парез взора вверх, птоз век, разномысокое стояние глазных яблок и др.).

Особенности клинической картины в периоды ремиссии, рецидивов и в терминальную стадию.

В период полной ремиссии клинических проявлений болезни нет, в том числе отсутствуют опухолевые клетки в периферической крови и экстрамедуллярные очаги поражения. В неполную ремиссию явные клинические признаки также отсутствуют. Возможно появление небольшого числа бластных клеток в крови; отдельные внекостномозговые пролифераты без признаков роста.

В зависимости от локализации выделяют костномозговой, экстрамедуллярный и комбинированный типы рецидива. Клиника костномозгового аналогична первичной фазе болезни: возникают интоксикация, костные боли, геморрагический и гиперпластический

синдромы, характерные изменения в периферической крови. Экстрamedулярный дебютирует, как правило, клиникой нейтролейкоза, реже начинается с поражения яичек.

Терминальная стадия наступает, когда возможности контроля опухолевого роста исчерпаны и происходит необратимое угнетение кроветворения. Развиваются тяжелые гнойно-септические осложнения, токсический гепатит, усиливается геморрагический синдром.

Дополнительные методы обследования, проводимые при подозрении на острый лейкоз.

Выполняются клинический анализ крови, пункция костного мозга, трепанобиопсия костного мозга. В клиническом анализе крови выявляется нормохромная анемия, тромбоцитопения, лейкопения или лейкоцитоз. Для лейкоцитарной формулы характерно наличие значительного количества бластов и отсутствие переходных форм гранулоцитов при уменьшенном или нормальном количестве зрелых форм — так называемое лейкемическое зияние. В костном мозге оценивается количество и морфологическая структура бластных клеток. Диагностически значимым является наличие не менее 25-30% бластов и их видимая деформация — анаплазия. Сразу после обнаружения бластных клеток проводится их цитохимическое, иммунохимическое и цитогенетическое исследование для установления типа лейкоза.

В период полной ремиссии количество бластов в костном мозге не превышает 5%, соотношение ростков приближается к норме. При неполной — в костном мозге сохраняется до 20% опухолевых клеток, которые в последующем могут обусловить возникновение рецидива. При повторном увеличении количества бластов свыше 25% диагностируется рецидив.

Всем больным острым лейкозом обязательно проводится рентгенологическое исследование грудной клетки для обнаружения вовлечения лимфоузлов средостения и тканей легких; ультразвуковое исследование брюшной полости для определения степени поражения паренхиматозных органов: селезенки, печени, почек; остеосцинтиграфия для выявления специфического поражения костей. Показаны диагностическая люмбальная пункция, консультация невролога и ЛОР-осмотр.

В случае необходимости проводятся дополнительные исследования: эхокардиография, компьютерная томография головного мозга, ядерно-магнитный резонанс, биопсия яичек и др.

Принципы патогенетической терапии острого лейкоза

Больные лейкозом в обязательном порядке должны госпитализироваться в специализированные гематологические отделения.

Лечение острого лейкоза направлено на подавление и полное уничтожение всех клеток лейкозного клона. Ведущей является *химиотерапия цитостатиками*. Расчет доз идет на квадратный метр поверхности кожи. Используются препараты, блокирующие деление клеток (винкристин), антифолиевые препараты (метотрексат), ингибиторы синтеза пуринов (6-меркаптопурин), пиримидинов (фторурацил, цитарабин), ДНК (рубомидин, доксирубицин), алкилирующие агенты (циклофосфан, хлорамбуцил) и др. Большое значение имеют также *глюкокортикоиды* (преднизолон, дексаметазон), блокирующие синтез ДНК и РНК.

Цитостатический эффект прямо пропорционален дозе вводимого препарата, поэтому терапия проводится максимально допустимыми дозами с учетом возможности их проникновения через гематоэнцефалический барьер. В случае необходимости для профилактики и лечения нейтролейкоза применяется эндолумбальное введение цитостатиков.

Сочетание различных по механизму действия препаратов усиливает эффект, в связи с чем применяется *полихимиотерапия*. Не менее важным является учет кинетики лейкозных клеток, что достигается циклическим введением препаратов.

Выбор препаратов и схем их введения осуществляется в зависимости от варианта лейкоза по существующим протоколам лечения.

Программа лечения включает следующие этапы: индукцию ремиссии (кондиционирование), закрепление ремиссии (консолидацию), профилактику нейтролейкоза, поддерживающую терапию и противорецидивное лечение.

Принципиально иным вариантом лечения является назначение препаратов ретиноидной группы (трансретиноевая кислота), которые обладают способностью стимулировать дифференцировку бластных клеток, что приводит к индукции ремиссии, однако при монотерапии высок риск развития рецидива, рефрактерного к подобному лечению.

Ясно, что ретиноиды могут использоваться либо как препараты, дополняющие основную терапию цитостатиками, например, в сочетании с рубомицином и цитарабином при промиелоцитарном лейкозе (М₃), либо при невозможности провести полный курс химиотерапии, например, в связи с сопутствующей патологией у пожилых пациентов.

Некоторые иммуномодуляторы (интерферон- $\alpha_2\beta$) также обладают способностью тормозить пролиферацию бластов и, по всей видимости, несколько ускорять их созревание. В ряде случаев препараты данной группы используются как дополнительные в противорецидивной и поддерживающей терапии у больных острым лейкозом. Исследуется возможность их использования в комбинации с цитостатиками в активную фазу заболевания.

При наличии внекостномозговых лейкемических пролифератов используется γ -лучевая терапия. Существенно улучшает прогноз использование пересадки аллогенного или аутологичного костного мозга или периферических стволовых клеток крови, поскольку в условиях терапии максимальными дозами цитостатиков происходит значительное угнетение и нормальных кроветворных элементов. Полезной в данном случае является и развитие особой реакции тканевой несовместимости типа «трансплантат против лейкоза».

Симптоматическая терапия острого лейкоза

Для предотвращения инфекционных осложнений пациентов помещают в асептические боксы. Проводится стерилизация кишечника неабсорбируемыми антибиотиками, в том числе и противогрибковыми. При появлении признаков инфекции назначаются антибактериальные препараты широкого спектра действия, противовирусные средства.

Широко используется инфузионная терапия физиологическим раствором, 5% раствором глюкозы, хлоридом калия, бикарбонатом натрия. Общее количество жидкости должно составлять 2,5 л/м² в сутки. При необходимости, например, в случае мочеислой нефропатии, применяется умеренно форсированный диурез, иногда назначается аллопуринол.

В случае тяжелого стоматита, энтеропатии, гипопроотеинемии используется парентеральное питание с введением концентрированных растворов глюкозы, аминокислотных препаратов, жировых эмульсий.

В целях борьбы с анемией, геморрагическими осложнениями используется переливание эритроцитарной и тромбоцитарной масс, свежезамороженной донорской плазмы, внутривенные инфузии хлорида кальция, аскорбиновой кислоты и других препаратов.

При наличии ДВС-синдрома и/или лейкоцитоза более $50 \times 10^9/\text{л}$ внутривенно назначается гепарин.

Побочные эффекты цитостатиков

Для всех цитостатиков в той или иной степени характерно возникновение панцитопении, тошноты, рвоты, облысения, токсического поражения печени, почек, иногда возможно возникновение вторичной подагры. Некоторые из препаратов имеют специфические побочные эффекты, в частности, циклофосфан вызывает развитие геморрагического цистита, опухолей, цитарабин — постинъекционных флебитов, а рубомицин — миокардиодистрофии, проявляющейся расширением камер сердца, появлением систолического шума на верхушке, пролапса митрального клапана, изменений ЭКГ, снижением сократительной способности миокарда. В связи с этим необходимо назначение специальной корригирующей терапии: витамина Е, панангина, а иногда сердечных гликозидов и мочегонных. Тем не менее, рубомициновая миокардиодистрофия может приводить к внезапной смерти от нарушений ритма даже в период ремиссии.

Прогноз пациента с острым лейкозом.

Плохой прогноз заболевания наблюдается в случаях высокого (более $25 \times 10^9/\text{л}$) начального лейкоцитоза, наличия цитогенетических аномалий, особенно (t 4; 11) и (t 9; 22), резистентности к проводимой терапии, вовлечения лимфоузлов средостения, развития нейрорлейкоза или очень ранних (до 18 мес от начала лечения) рецидивов, особенно костномозгового типа.

В целом при остром лимфобластном лейкозе случаи индукции полной ремиссии у лиц до 30 лет составляют 80-90%, в старшем возрасте несколько меньше. Безрецидивные более 5 лет ремиссии составляют 30—40% случаев. В случае рецидива эффективность лечения составляет примерно 50%.

Иная картина наблюдается при остром *нелимфобластном* лейкозе. Наилучшие результаты достигнуты у больных от 30 до 60 лет. Случаи полной ремиссии, как правило, не превышают 50%, при лечении ретиноидами М₃-миелолейкоза — до 70%. Безрецидивные более 5 лет ремиссии составляют 15—20%, также невысока и эффективность лечения рецидивов.

При отсутствии адекватной терапии или резистентности к лечению смерть наступает в период от нескольких недель до нескольких месяцев.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз — опухолевое заболевание системы крови, морфологическим субстратом которого являются активно пролиферирующие дифференцирующиеся и зрелые клетки преимущественно гранулоцитарного ряда. Тем не менее, свое начало опухоль берет из полипотентной стволовой клетки. По этому признаку хронический миелолейкоз входит в группу миелопролиферативных заболеваний, наряду с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией, идиопатическим миелофиброзом.

Этиология и патогенез хронического миелолейкоза

Развитие хронического миелолейкоза связано с возникновением химерного гена (abl-bcr), состоящего из генетического материала двух хромосом. В 90—95% случаев его формирование связано с реципрокной транслокацией (t 9; 11) (q34; q11) — филадельфийской хромосомой. Примерно в 5% случаев химерный abl-bcr ген формируется за счет иных перемещений генетического материала. Названный ген программирует синтез аномального белка, обладающего повышенной тирозинкиназной активностью. Этот белок играет ключевую роль в регуляции роста, метаболизма и дифференцировки опухолевых клеток, а также увеличивает способность трансформированных стволовых клеток противостоять апоптозу — «программированной клеточной смерти».

В дальнейшем происходит неконтролируемое нарастание миелоидных клеток-предшественников с подавлением нормального кроветворения. Общая схема патогенеза хронического миелолейкоза подобна патогенезу острого лейкоза и лишь несколько отсрочена по времени.

Клиническая картина хронического миелолейкоза

Хроническим миелолейкозом страдают преимущественно в возрасте от 30 до 60 лет, случаи заболевания в возрасте до 25 лет редки.

Хронический миелолейкоз характеризуется прогрессирующим течением, в соответствии с которым выделяют три стадии заболевания:

хроническая,
акселерация (прогрессирование),
бластный криз.

Хроническая стадия заболевания не имеет ярких клинических проявлений. Пациента беспокоят общее недомогание, слабость, потливость, снижение аппетита, реже потеря массы тела и субфебрилитет. Возможны жалобы на боли в левом подреберье вследствие увеличения селезенки. Выражена бледность. Длительность хронической стадии от двух до пяти лет, крайне редко до 8—10 лет.

В *стадию акселерации* имеющиеся симптомы усиливаются. Возникает персистирующая лихорадка, боли в костях, характерны тупые боли в левом подреберье. Отмечается увеличение печени разной степени выраженности и резкое увеличение селезенки.

Бластный криз характеризуется лавинообразным нарастанием симптоматики. Пациенты высоко лихорадят, усиливаются суставные боли и боли в костях, а также боли в левом подреберье, что обусловлено не только прогрессирующим увеличением, но и рецидивирующими инфарктами селезенки. Прогрессирует гепатомегалия. Часто возникают очаги экстрамедуллярного роста, чаще всего в лимфатических узлах. Развивается геморрагический синдром. Средняя суммарная продолжительность стадии акселерации и бластного криза составляет 3—6 мес.

Дополнительные методы обследования, проводимые при подозрении на хронический миелолейкоз.

Как и в случае острого лейкоза, необходимо выполнить клинический анализ крови, пункционную и трепанобиопсию костного мозга с проведением цитохимических и цитогенетических исследований.

В *хроническую стадию* в крови выявляется лейкоцитоз от $20 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево, иногда — единичные бласты (до 10%). Возможно увеличение числа базофилов и, в меньшей степени, эозинофилов — эозинофильно-базофильная ассоциация. Цитохимическое исследование выявляет снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов. При цитогенетическом и молекулярном исследовании диагностическое значение имеют только филадельфийская хромосома и/или *abl-bcr* ген. В их отсутствие диагноз хронического миелолейкоза не ставится.

В *стадию акселерации* лейкоцитоз в периферической крови составляет от $100 \times 10^9/\text{л}$ до $200 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом до промиелоцитов, определяется умеренная анемия и тромбоцитоз, реже тромбоцитопения. Количество бластов — 10% и более, суммарное количество бластов и промиелоцитов — 30% и более. Выявляется эозинофильно-базофильная ассоциация, возможно нарастание количества базофилов до 20% и выше.

В костном мозге количество бластов 12% и выше, соотношение лейкоцитарных и эритроидных элементов повышается до 10-20 к одному. При цитогенетическом исследовании выявляются дополнительные хромосомные поломки, часто затрагивающие онкоген *p53*.

В период *бластного криза* количество бластов в периферической крови превышает 20%, исчезают созревающие формы — формируется лейкоэмическое зияние, характерное для острого миелолейкоза. Выражена анемия и тромбоцитопения. В костном мозге количество бластов 30% и более.

В ряде случаев бластный криз при хроническом миелолейкозе протекает не по миелоидному, а по лимфоидному типу, и тогда в крови наблюдается картина, характерная для острого лимфолейкоза. При цитохимическом исследовании определяется повышение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.

Лейкемоидная реакция

Лейкемоидная реакция — напоминающая лейкоз картина клинического анализа крови. Часто наблюдается при различных инфекционных процессах, туберкулезе, интоксикациях (отравление ртутью), ожогах, остром кровотечении и гемолизе, некоторых опухолях, особенно с метастазами в костный мозг.

Наиболее частой является нейтрофильная лейкемоидная реакция (см. таблицу). Реже встречается лимфоцитарная реакция, как правило, при вирусных инфекциях — инфекционном мононуклеозе, гепатите, ветряной оспе, но также и при туберкулезе. При амебиазе, раке легкого, меланоме отмечен ее эозинофильный вариант. Кроме того, при туберкулезе описана картина крови, напоминающая моноцитарную лейкемию, что иногда для проведения дифференциального диагноза требует исследования костного мозга.

Принципы лечения хронического миелолейкоза

Вне зависимости от возраста и стадии заболевания желательно проведение радикальной терапии, направленной на уничтожение лейкозного клона. Лучшие результаты достигаются у лиц молодого возраста при начале терапии в хронической стадии, в первые полгода-год после диагностики заболевания. Введение максимальных доз цитостатиков (режим кондиционирования) нередко сочетается с облучением костного мозга. Обязательным считается проведение аллогенной трансплантации костного мозга. Исследуется возможность ее сочетания с введением интерферонов.

Типичные изменения в клинических анализах крови при основных формах лейкозов и нейтрофильной лейкемоидной реакции.

Показатели гемограммы	Острый лейкоз или бластный криз	Хронический миелолейкоз	Хронический лимфолейкоз	Нейтрофильная лейкемоидная реакция
Лейкоциты	Увеличено, иногда значительно, реже не изменено или уменьшено	Увеличено	Значительно увеличено	Увеличено, реже не изменено или уменьшено
Бласты	Большое количество	Единичные	Чаще отсутствуют или единичные	Чаще отсутствуют или единичные
Промиелоциты Миелоциты Метамиелоциты Палочкоядерные нейтрофилы	Отсутствуют – «лейкемическое зияние»	Количество постепенно нарастает от промиелоцитов к палочкоядерным	Нет Нет Нет Уменьшено или отсутствуют	Количество постепенно нарастает от промиелоцитов к палочкоядерным
Сегментоядерные нейтрофилы	Уменьшено, иногда не изменено	Увеличено	Уменьшено, иногда не изменено	Увеличено
Эозинофилы Базофилы	Уменьшено или отсутствуют	Может быть увеличено	Уменьшено или отсутствуют	Не изменено Не изменено
Моноциты	Уменьшено	Не изменено	Уменьшено	Не изменено
Лимфоциты	Уменьшено	Не изменено	Резко увеличено	Не изменено
Морфологические особенности клеток	Анаплазия бластов		Тени Гумпрехта, иногда пролимфоциты	Токсическая зернистость, гиперсегментация ядер нейтрофилов
Эритроциты Гемоглобин Тромбоциты	Резко снижено	Умеренно снижено	Умеренно снижено	Может быть умеренно снижено
СОЭ	Ускорено	Ускорено	Ускорено	Ускорено

В отсутствие донора или у больных старше 55 лет в хронической стадии при наличии сопутствующей патологии, проводится поддерживающее лечение гидроксимочевинной и миелосаном (бусульфаном) или малыми дозами цитозин-арабинозида, преследующее цель сдерживания прогрессирования лейкозного роста. Обязательным считается их совместное применение с интерферонами (интерферон- $\alpha_2\beta$).

В стадии акселерации стандартная терапия малоэффективна, обычно заболевание прогрессирует. Несколько лучшие результаты достигаются при лечении малыми дозами цитозин-арабинозида, однако даже в случае индукции второй хронической фазы ее продолжительность, как правило, невелика.

В период бластного криза особое значение приобретает симптоматическая терапия, проводимая согласно принципам лечения больного с острым лейкозом, на фоне которой решается вопрос о возможности радикальной терапии. Выбор препаратов для химиотерапии определяется так же,

как для больного острым лейкозом — с учетом типа бластного криза, однако частота рефрактерности к проводимой терапии при бластном кризе значительно выше.

Новым в лечении является ингибитор тирозинкиназы — иматиниб (гливек). Препарат в настоящее время проходит клинические испытания. Доказана его эффективность в хроническую стадию в сочетании с гидроксимочевинной и миелосаном, а также в стадию акселерации и бластного криза при резистентности к общепринятым методам лечения. Исследуется возможность его совместного применения с интерферонами и с пересадкой костного мозга. В перспективе представляется вероятным, что ингибиторы тирозинкиназы в ряде случаев станут средством выбора в лечении хронического миелолейкоза.

Прогноз пациента с хроническим миелолейкозом.

Поддерживающая терапия гидроксимочевинной и миелосаном в хроническую стадию без применения интерферонов существенно не увеличивает сроков наступления бластного криза, средняя продолжительность жизни больного в этом случае составляет 4 года, 10-летняя выживаемость — 5%.

Значительно лучшие результаты достигнуты при применении интерферона- $\alpha_2\beta$, особенно в его сочетании с цитозин-арабинозидом. В этом случае полной ремиссии (исчезновения филадельфийской хромосомы) удается достигнуть в 15—30% случаев, а значительного гематологического улучшения в 60—70% случаев. Пятилетняя выживаемость составляет 55-70%.

При успешном раннем проведении радикального лечения пятилетняя выживаемость составляет 50—60%, у детей до 90%, однако даже у молодых больных отмечается высокая, около 10%, смертность, связанная с лечением, которая нарастает до 20—30% у пожилых.

Переход заболевания в стадию акселерации и бластного криза при стандартных методах лечения сопровождается крайне низкими показателями выживаемости, не превышающими, как правило, 1 года.

Обнадёживающе выглядят предварительные результаты применения ингибитора тирозиназы — иматиниба. Препарат обладает меньшим количеством побочных эффектов в сравнении с большими дозами цитостатиков. Ответ на лечение зафиксирован более чем у 90% больных в хроническую стадию, у 60-70% в стадию акселерации и у 20—30% в стадию бластного криза, при этом у 30-40% больных в хроническую стадию и у 5—25% в стадию акселерации и бластного криза зафиксирована полная цитогенетическая ремиссия. Однако в 40% случаев от общего числа ремиссий, последняя была краткосрочной, не превысила 1 года. Отдаленные результаты лечения пока отсутствуют.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический лимфолейкоз — группа опухолевых заболеваний системы крови, морфологическим субстратом которых являются зрелые лимфоциты. По этому признаку хронический лимфолейкоз относят к лимфопролиферативным заболеваниям, наряду с другими опухолями лимфоидной природы (лимфомами).

При хроническом лимфолейкозе субстратом опухоли в подавляющем большинстве случаев являются зрелые В-лимфоциты, значительно реже это Т-лимфоциты или пролимфоциты различной степени дифференцировки.

Классификация хронического лимфолейкоза.

Согласно классификации К. R. Rai с соавт. (1975) выделяют пять стадий заболевания.

Лимфоцитоз в периферической крови или костном мозге свыше $15 \times 10^9/\text{л}$.

Лимфоцитоз и увеличение лимфоузлов.

Лимфоцитоз и увеличение размеров печени или селезенки (лимфаденопатия может отсутствовать).

Лимфоцитоз и снижение гемоглобина менее 100 г/л (иные признаки могут отсутствовать).

Лимфоцитоз и снижение количества пластинок менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (иные признаки могут отсутствовать).

Согласно классификации J.-L. Binet с соавт. (1977) выделяется три стадии.

А. Вовлечение лимфатических узлов не более чем в трех областях.

В. Вовлечение лимфатических узлов трех и более областей.

С. Присоединение анемии с уровнем гемоглобина менее 100 г/л и/или тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

Этиология хронического лимфолейкоза.

В возникновении хронического лимфолейкоза имеют значение те же факторы, что и в случае острого лейкоза. Количество хромосомных aberrаций (филадельфийская хромосома и др.) у больных хроническим лимфолейкозом превышает 80%. Описаны семейные случаи хронического лимфолейкоза. Большое значение придается наличию отдельных точечных мутаций, оказывающих существенное влияние на прогноз и эффективность лечения (деления 11q, 13q, 15p, 16p, 17p и др.).

Установлена роль вирусных онкогенов, лейковирусов HTLV-I и HTLV-II. Последний провоцирует особую форму хронического лимфолейкоза — волосатоклеточный лейкоз. Известно о влиянии ионизирующего излучения, контакта с химическими агентами (производными нефти).

Патогенез хронического лимфолейкоза.

Способность патологического клона В-лимфоцитов к опухолевому росту варьирует достаточно широко — от минимальных значений, когда число опухолевых клеток стабилизируется без лечения на определенном уровне, до быстро прогрессирующих форм со временем удвоения лимфоцитов, составляющим несколько недель.

С другой стороны, патологические В-лимфоциты обладают определенной иммунной функцией, направленной преимущественно против нормальных форменных элементов.

Таким образом, течение болезни определяется как интенсивностью увеличения опухолевой массы, так и активностью иммунных процессов, способствующих нарастанию анемии, тромбоцитопении и реже гранулоцитопении. Активность иммунных процессов существенно снижает наличие в патологическом клоне соматических мутаций V(H) гена, ответственного за синтез тяжелой цепи иммуноглобулина G.

Клиническая картина хронического лимфолейкоза.

Хроническим лимфолейкозом страдают в основном пожилые люди, на возраст от 40 до 55 лет приходится лишь 10—15% заболеваний. У более молодых описаны лишь единичные случаи.

Клинически можно выделить два варианта течения: стабильное (40% пациентов) и прогрессирующее (60%). *Стабильное* характеризуется лишь лимфоцитозом, неизменным на протяжении многих лет (0 стадия по Rai).

При *прогрессирующем* характере заболевания уже в течение первых нескольких месяцев наблюдается умеренное увеличение одной или двух групп лимфатических узлов, передне-, заднешейных, подмышечных, реже паховых. Лимфоузлы безболезненны, не спаяны между собой и окружающими тканями.

Возможно начало болезни с увеличения внутригрудных лимфатических узлов. Это требует дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, приводящими к их увеличению: лимфогранулематозом, лимфоцитарной (неходжкинской) лимфомой, метастазами рака, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, саркоидозом, инфекционной лимфаденопатией и др.

В дальнейшем вовлекаются все новые группы лимфоузлов. Возможно появление гепатоспленомегалии. В крови нарастает лейкоцитоз до $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше, лимфоциты — до 90%, встречаются тени Гумпрехта (разрушенные при приготовлении мазка старые лимфоциты и их ядра), что сочетается с аутоиммунной анемией и тромбоцитопенией.

Утяжеляется течение инфекционных заболеваний, часты пиодермии, опоясывающий лишай, бывает немотивированная лихорадка, возможно сдавление увеличенными лимфатическими узлами органов средостения и брюшной полости с появлением соответствующей клинической картины, развитие других онкологических заболеваний — рака, саркомы. Смерть наступает в результате опухолевой прогрессии, общей костномозговой недостаточности, инфекционных и геморрагических осложнений.

Критерии прогрессирующей формы течения заболевания.

Ранних критериев не разработано. Отчетливых морфологических, цитохимических и генетических предикторов прогрессирования не установлено. Ухудшает прогноз наличие на поверхности опухолевых клеток антигенов CD5, CD6, CD43, трисомия по 12 паре, точечные мутации 11q, 17p и некоторых других; улучшает — мутация 13q и соматические мутации V(H) гена.

К более поздним критериям относятся быстрое увеличение числа лимфоцитов со временем их удвоения менее 12 мес, вовлечение в процесс лимфатических узлов, селезенки.

Следует заметить, что если в течение года после постановки диагноза заболевание не проявило тенденции к прогрессированию, в дальнейшем оно практически никогда не переходит в прогрессирующую форму.

Дополнительные методы обследования, проводимые при подозрении на хронический лимфолейкоз.

Как и в случае острого лейкоза, необходимо выполнить клинический анализ крови, пункционную и трепанобиопсию костного мозга, с проведением цитохимических и цитогенетических исследований.

Обязательным является рентгенологическое исследование грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости для определения вовлечения внутригрудных лимфатических узлов, печени и селезенки. В плане дифференциальной диагностики лимфаденопатий при хроническом лимфолейкозе проводится биопсия лимфоузла.

Принципы лечения при хроническом лимфолейкозе.

При выборе терапии ориентируются на характер течения заболевания и на возраст больного. Стабильное течение не требует назначения медикаментозных средств. Особенно важно внимательно наблюдать за таким больным в течение первого года, чтобы не пропустить признаков прогрессирования. Наблюдение включает ежемесячные осмотры и анализы крови.

Прогрессирующее течение у больных старше 55 лет и при наличии сопутствующей патологии предполагает, как правило, поддерживающую терапию хлорбутином и циклофосфаном при регулярном гематологическом контроле. В случае наличия аутоиммунных цитопений назначается преднизолон, возможно проведение спленэктомии.

У больных до 55 лет имеются показания для радикальной химиотерапии, проводимой по принципам лечения острого лейкоза. Базисным препаратом является флударабин, а при волосатоклеточном лейкозе 2-деоксиформицин или 2-хлордеоксиаденозин.

Улучшает прогноз использование пересадки аллогенного или аутологичного костного мозга или периферических стволовых клеток крови, иногда с предварительной лучевой абляцией костного мозга пациента. Вспомогательное значение имеют интерфероны.

Новым является использование для радикального лечения комбинации цитостатиков и моноклональных химерных антител (химерные антитела — искусственные, полученные рекомбинантным путем антитела, в которых константная часть мышиных антител (С-область) замещена соответствующей константной частью иммуноглобулина человека) к антигенам CD20 (ритуксимаб) и CD52 (Campath-1H), фиксированным на поверхности лейкозных клеток. Проводятся исследования по изолированному применению названных препаратов у больных различных возрастных групп.

Прогноз у пациента с хроническим лимфолейкозом.

Средняя продолжительность жизни пациентов со стабильным течением практически не отличается от популяционной. Смерть таких больных наступает от причин, не связанных с лимфолейкозом. Срок жизни при поддерживающей терапии у больных с прогрессирующим течением, как правило, не превышает двух лет.

Радикальная терапия, с одной стороны, в 20—45% случаев индуцирует полную ремиссию с высокой 5-летней выживаемостью в данной группе больных. С другой, жесткий режим введения цитостатиков обуславливает достаточно высокую (10%) смертность, связанную непосредственно с лечением. Последнее заставляет идти в ряде случаев на ослабление лечебного режима (уменьшение доз препаратов, отмена лучевой абляции костного мозга), что приводит к значительному проценту неполных ремиссий с высоким риском развития рецидива в ближайшие несколько лет.

Задание 4.

**Проверить усвоение знаний и умений необходимо
при решении следующих клинических задач.**

Задача №1

Больная Б., 16 лет, доставлена в клинику в тяжелом состоянии. Месяц назад перенесла какое-то лихорадочное заболевание, по поводу которого лечилась сульфадимезином и пенициллином.

Неделю назад появилась болезненность при глотании, боль в деснах, температура тела повысилась до 39 °С. На слизистой оболочке рта и миндалинах обнаружены язвочки. Было назначено полоскание рта раствором фурацилина, внутрь сульфадиметоксин, левомицетин. Однако состояние не улучшилось, и больная была госпитализирована.

При осмотре: состояние больной тяжелое, температура 39,8 °С, язык сухой. На слизистой оболочке десен, твердого и мягкого неба, языка, миндалин определяются некротические язвочки, покрытые грязно-серым налетом.

Анализ крови: эр. $3,2 \cdot 10^{12}/л$, Hb 100 г/л, л. $0,8 \cdot 10^9/л$, э. 0%, п. 0%, с. 22%, лимф. 73%, мон. 3%, бластные клетки 2%, СОЭ 65 мм/ч. Антилейкоцитарные тела определяются в разведении 1:128.

Вопросы:

1. Ваш диагноз?
2. Какие необходимы дополнительные методы исследования?

Задача №2.

Больная Л., 42 лет, жалуется на слабость, потливость, повышение температуры.

Год назад появились слабость, потливость, повышенная утомляемость, выявлены изменения в крови. По словам больной, лейкоцитоз в крови тогда составлял $24,0 \cdot 10^9/л$. Проводилось лечение 6-меркаптопурином. Пол года назад анализ крови: эр. $4 \cdot 10^{12}/л$, л. $34 \cdot 10^9/л$, э. 1%, б. 4%, миелоц. 5%, н. 20%, с. 49%, лимф. 13%, мон. 1%, бластные клетки 7%, СОЭ 29 мм/ч. Больной удалили селезенку, проводилось лечение миелосаном. В последний месяц нарастали слабость, потливость, появилась боль в костях, повысилась температура.

При осмотре: состояние больной средней тяжести, небольшая бледность кожных покровов, единичные петехиальные кровоизлияния на коже, периферические лимфоузлы не увеличены. В легких – дыхание везикулярное. Тоны сердца звучные, чистые. Пульс 100 в 1 мин. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги.

Анализ крови: эр. $3 \cdot 10^{12}/л$, Hb 110 г/л, цв. показатель 1,1, тромбоцит. $107 \cdot 10^9/л$, л. $29 \cdot 10^9/л$, э. 9%, миелоц. 10%, с. 16%, лимф. 22%, бластные клетки 43%, СОЭ 30 мм/ч.

Вопросы:

1. Ваш диагноз?
2. Ваша врачебная тактика?

Задача №3.

Больной Д., 57 лет, переведен в терапевтическое отделение из глазного, где находился по поводу рецидивирующей флегмоны правого слезного мешка. Поступил с жалобами на слабость, повышение температуры, одышку при физической нагрузке.

Болен около 4 мес, когда впервые повысилась температура, появилось воспаление слезного мешка справа. После вскрытия флегмоны слезного мешка состояние несколько улучшилось. Флегмона трижды рецидивировала. Спустя 2 мес после начала заболевания вновь повысилась температура до 39 °С, увеличились подчелюстные лимфоузлы, появились боль в горле, кровоточивость десен, воспаление слезного мешка справа. За последние 2 мес похудел на 4 кг.

При осмотре: состояние больного средней тяжести, кожные покровы бледные, единичные кровоизлияния на коже верхних конечностей. На слизистой оболочке щек – геморрагические высыпания.

Пальпируются увеличенные (до 2 см в диаметре) лимфоузлы – подчелюстные, заднешейные, надключичные, подмышечные; паховые безболезненны, плотноэластической консистенции.

В легких – дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, чистые. Пульс 74 в 1 мин. АД 140/90 мм. рт. ст. Язык чистый. Геморрагические высыпания на слизистой оболочке щек и неба. Десны бледные. Зев гиперемирован. Миндалины рыхлые, увеличены. Печень и селезенка не увеличены.

Анализ крови: эр. $2,1 \cdot 10^{12}/л$, Hb 74 г/л, цв. показатель 1, полихроматофилия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоц. 30%, л. $4,5 \cdot 10^9/л$, э. 0%, п. 6%, с. 10%, лимф. 80%, бласты – 4%, тромбоц. $33 \cdot 10^9/л$, СОЭ 50 мм/ч. Анализ мочи без патологии.

Вопросы:

1. Ваш диагноз?
2. Какие необходимы дополнительные методы исследования?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

Острый лимфобластный лейкоз.

Исследование миелограммы, пунктата лимфоузла, цитологическая диагностика.

Задача №2

Хронический миелолейкоз, развернутая стадия, бластный криз.

Полихимиотерапия, курс лечения 5-14 дней.

Задача №3

Острый лимфобластный лейкоз, синдром опухолевой интоксикации, лейкемической пролиферации, нормохромная анемия, геморрагический синдром.

Исследование миелограммы (тотальная метаплазия лимфоидными элементами), исследование пунктата лимфоузла, цитохимическая диагностика.

Задание 5.

Подготовьте неясные вопросы и положения для выяснения их на практическом занятии!