ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫОстрыми лейкозами называют опухоли кроветворной системы, морфологическим субстратом которых являются молодые, так называемые бластные, клетки. Эти клетки обладают свойствами безудержной пролиферации, но утрачивают способность дифференцироваться в зрелые формы.

Этиология. Известно 5 групп основных этиологических факторов, способных вызвать острый лейкоз.

1. Ионизирующая радиация.

2. Воздействие химических мутагенов (бензол; цитостатические препараты - азатиоприн, хлорбутин, миелосан; медикаменты, обладающие миелотоксическим действием - левомицетин, бутадион).

3. Вирусы (Эпштейна-Барр, HTLV-1), способные вызвать повышенную пролиферацию лимфатических клеток, в условиях чего значительно повышается вероятность опухолевой мутации.

4. Наследственные факторы. Острый лейкоз чаще возникает у лиц с наследственными хромосомными аномалиями.

5. Иммунные нарушения (наследственные и приобретенные).

Патогенез. Большинство указанных факторов вызывает увеличение частоты мутаций кроветворных клеток, во время которых возможно появление злокачественной клетки, способной стать родоначальницей опухолевого клона. В здоровом организме каждая мутированная клетка (в том числе и опухолевая) уничтожается иммунной системой. В случае дефектности последней опухолевая клетка, пролиферируя, создает опухолевый клон. Происходит постепенное увеличение опухолевой массы до определенного предела, после которого начинается вытеснение нормальных ростков кроветворения и возникает клинико-морфологическая картина острого лейкоза.

Классификация. Существует 13 форм острого лейкоза, название которых происходит от названий тех клеток, из которых возникла опухолевая клетка (см. гемобластозы).

Клиника. Начало заболевания может быть различным, но чаще заподозрить острый лейкоз позволяет появление тяжелых, трудно поддающихся лечению воспалительных процессов ротовой полости (язвенно-некротическая ангина, стоматит), кишечника (энтеропатия, парапроктит), верхних дыхательных путей, геморрагического синдрома, рефрактерной к лечению анемии. В дальнейшем клиническая картина складывается из сочетания пяти основных синдромов - интоксикационного, анемического, геморрагического, гиперпластического, инфекционных осложнений.

Интоксикационный синдром обусловлен повышенным распадом лейкозных клеток. Проявляется общей слабостью, потливостью, недомоганием, повышением температуры до субфебрильных цифр.

Анемический синдром обусловлен вытеснением бластными клетками красного ростка костного мозга. Проявляется бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, одышкой при физической нагрузке, потемнением в глазах, тахикардией, снижением содержания гемоглобина ниже 115 г/л и эритроцитов менее 3,7×1012/л в периферической крови.

Геморрагический синдром обусловлен вытеснением бластными клетками мегакариоцитарного ростка костного мозга. Проявляется спонтанными петехиальными кровоизлияниями на коже, появлением синяков, кровоточивостью слизистых оболочек (носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения), снижением количества тромбоцитов в периферической крови (менее 40‰ или 180×109/л), увеличением времени кровотечения по Дьюку более 4 минут и снижением ретракции кровяного сгустка (менее 40%).

Гиперпластический синдром обусловлен распространением лейкозных клеток по кроветворной системе и имплантацией их с последующей локальной пролиферацией в различных органах и тканях. Наиболее часто поражается нервная система (нейролейкемия), печень, селезенка (гепатоспленомегалия), кожа (лейкемиды кожи), яички, десны, реже - почки, миокард, легкие.

В периферической крови при остром лейкозе может быть два типа изменений: а) панцитопения без бластных клеток (так называемая алейкемическая фаза острого лейкоза); б) панцитопения в сочетании с бластными клетками (лейкемическая фаза). Реже наблюдается гиперлейкоцитоз в сочетании с бластемией, анемией и тромбоцитопенией.

В костном мозге обнаруживается значительное увеличение процента бластных клеток (до 60-80 и более) при отсутствии увеличения промежуточных форм.

В течение заболевания выделяют 3 стадии - начальную, развернутую и терминальную. Для начальной стадии характерно наличие гематологических признаков острого лейкоза без каких-либо клинических проявлений. Развернутая стадия характеризуется присоединением клинических симптомов болезни, терминальная - неэффективностью терапии и резким угнетением нормальных ростков кроветворения.

Диагностика. Окончательный диагноз острого лейкоза устанавливается только при обнаружении повышенного количества не способных к дифференцировке бластных клеток в костном мозге.

Отнести острый лейкоз к той или иной форме можно только с помощью цитохимического исследования обнаруженных бластных клеток (проведение реакции на пероксидазу, липиды, кислую фосфотазу, гликоген, α-нафтилэстеразу, хлорацетатэстеразу, кислые мукополисахариды).

Если в костном мозге имеется менее 30% бластных клеток - говорят о малопроцентной форме острого лейкоза.

Лечение. Основные принципы терапии острого лейкоза следующие:

1. Лечение проводят только по специальным программам. Никакие «индивидуально подобранные» комбинации и схемы, а также изменение доз (за исключением оговоренных в программе) недопустимы.

2. По разным программам лечится острый лимфобластный лейкоз и недифференцированный лейкоз, с одной стороны, и все нелимфобластные - с другой.

3. Цитостатическое лечение всех острых лейкозов должно начинаться сразу же после установления диагноза. Исключение составляет только малопроцентная форма (цитостатические препараты не назначаются до тех пор, пока содержание бластных клеток в костном мозге не превысит 30%) и острый эритромиелоз.

4. Все программы предусматривают этапность лечения - индукция ремиссии, консолидация ремиссии, поддерживающая терапия в период ремиссии, лечение рецидива, профилактика и лечение нейролейкемии.

5. Во время проведения терапии должны соблюдаться следующие условия, позволяющие предотвратить осложнения:

а) анализ крови должен проводиться не реже 1 раза в 3-4 дня;

б) при снижении числа лейкоцитов крови до 2,0×109/л доза цитостатических препаратов (за исключением винкристина) должна быть уменьшена вдвое. При снижении лейкоцитов менее 1,0×109/л, а также при появлении высокой лихорадки (39°С и выше), язвенно-некротического стоматита, диареи цитостатические препараты должны быть отменены;

в) если при лечении винкристином появляется полиневрит - этот препарат должен быть отменен или заменен винбластином;

г) при исходном низком уровне лейкоцитов (менее 2,0×109/л) и тромбоцитов (менее 50,0×109/л) - доза цитостатических препаратов сразу должна быть уменьшена наполовину.

Лечение острого лимфобластного и недифференцированного лейкозов. Основными препаратами одной из программ индукции ремиссии этих лейкозов являются винкристин, рубомицин, преднизолон. Лечение указанными препаратами (PVR) проводится в течение 4 недель. При этом винкристин назначают по 1,5 мг/м2 1 раз в 7 дней в/в, рубомицин по 60 мг/м2 2 дня подряд на 2-й неделе терапии (11 и 12 дни), преднизолон по 40 мг/м2 в день внутрь с 1 по 28 день.

После наступления ремиссии (признаками которой являются содержание бластных клеток в костном мозге менее 5%, уровень лейкоцитов в периферической крови не менее 1,5×109/л и тромбоцитов не менее 100×109/л и отсутствие внекостномозговых пролифератов) переходят на поддерживающую терапию - 6-меркаптопурином, метотрексатом и циклофосфаном (ММЦ). Меркаптопурин назначается по 50 мг/м2 внутрь ежедневно, метотрексат по 20 мг/м2 внутрь на 6-й день недели, циклофосфан по 200 мг/м2 внутрь на 7-й день недели. Каждые 1,5-2 месяца в период непрерывной поддерживающей терапии этими препаратами назначается курс СОАР (циклофосфан 150 мг/м2 в/в с 1 по 4-й день, винкристин 2 мг в 1-й день в/в, цитозар 150 мг/м2 с 1 по 4-й день в/в капельно, преднизолон 60 мг/м2 внутрь с 1 по 4-й день). Во время проведения курса СОАР и в течение последующей недели комбинацию ММЦ не проводят, затем в течение недели ее проводят в половинной дозе, затем - в полной до следующего курса СОАР. При возникновении рецидива вновь возвращаются к схеме PVR либо назначают комбинации СОАР, POMP, СОР, L-аспарагиназу. При достижении ремиссии после рецидива проводят поддерживающую терапию по программе, с помощью которой достигнута ремиссия, но перерывы между курсами увеличивают до 2-3 недель.

Профилактика нейролейкемии осуществляется путем 5-кратного эндолюмбального введения (с интервалом в 3-4 дня) метотрексата (12,5 мг/м2) и цитозара (5, 15, 30, 30, 30 мг) в сочетании с назначением внутрь меркаптопурина (25 мг/м2 ежедневно) и циклофосфана (100 мг/м2 1 раз в неделю) в течение всего периода профилактики нейролейкемии. С целью профилактики нейролейкоза применяют облучение головы и шеи гамма-лучами в общей дозе 24 Гр.

Лечение нейролейкемии также проводится с помощью эндолюмбального введения метотрексата и цитозара, но количество введений увеличивается до появления трехкратно нормального цитологического состава спинномозговой жидкости.

Более современная программа предусматривает добавление к схеме PVR L-аспарагиназы, а также удлинение до 8 недель и двухфазность периодов индукции и консолидации ремиссии.

Лечение острых нелимфобластных лейкозов.

Основными препаратами для лечения этих лейкозов являются цитозар и рубомицин. Программа предусматривает в качестве индукции ремиссии проведение 2-х курсов "7+3" с интервалом в 14 дней. В этих схемах цитозар назначается по 100 мг/м2 2 раза в день (с интервалом 12 часов) в/в в течение 7 дней и рубомицин по 45 мг/м2 в сутки в/в 1 раз в день в 1, 2, 3-й дни курса. Консолидация ремиссии проводится двумя курсами "7+3".

Поддерживающая терапия состоит из ежемесячных 5-дневных курсов цитозара, вводимого п/к 2 раза в день по 100 мг на каждое введение в сочетании с тиогуанином (по 100 мг/м2 внутрь 2 раза в день с интервалом в 12 часов) или с циклофосфаном (1000 мг/м2 в/в в 1-й день курса), или с рубомицином (в 1-й и 2-й день курса по 45 мг/м2 в/в).

При возникновении рецидива, а также для лечения резистентных форм используют высокие дозы цитозара (3 г/м2 каждые 12 часов в/в в течение 4-6 дней) изолированно или в сочетании в L-аспарагиназой, высокими дозами рубомицина или препаратами нового поколения - амсакрином, вепезидом (этопозидом), идарубицином, митоксантроном.

Малопроцентная форма острого лейкоза лечится глюкокортикостероидами (20 мг/сутки), трансфузиями эритромассы.

При остром эритромиелозе назначают переливание эритромассы и лишь в терминальной стадии - цитостатики (малые дозы цитозара, VAMP-терапия).

Острый промиелоцитарньш лейкоз, кроме программной цитостатической терапии требует лечения ДВС-синдрома (введение свежей или антигемофильной плазмы, антиферментных препаратов, гепарина). При данной форме острого лейкоза в лечении используют препараты витамина А (ретиноин), способствующие дифференцировке и созреванию опухолевых клеток.

Помимо цитостатической терапии лечение острых лейкозов предусматривает заместительную терапию компонентами крови (эритроцитарной и тромбоцитарной массой); активную и пассивную иммунокоррегирующую терапию, дезинтоксикацию, борьбу с инфекционными осложнениями, а также с осложнениями цитостатической терапии (миелодепрессией, энтеропатией, токсическим гепатитом).

Прогноз. При правильном лечении выздоровление (отсутствие рецидива в течение 5 лет поддерживающей терапии) наступает у 50% взрослых больных острым лимфобластным лейкозом и у 30% больных миелобластным лейкозом.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКоз…Хронический миелолейкоз - опухоль, возникающая в результате соматической мутации одной из клеток - предшественниц миелопоэза.

Начало заболевания в большинстве случаев бессимптомно, в связи с этим врач встречается с больным, когда заболевание находится в стадии развернутого клинического течения. Первым симптомом заболевания является нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов. Жалобы на слабость, боли в левом подреберье, потливость появляются с нарастанием лейкоцитоза более 20-30×109/л. Иногда первым симптомом заболевания является тяжесть в левом подреберье, обусловленная спленомегалией, которая встречается в начале болезни у 85% больных.

Гематологическая картина болезни характеризуется лейкоцитозом, сочетающимся с характерными изменениями в лейкоцитарной формуле: появлением незрелых гранулоцитов (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, а иногда и бластных клеток), базофилией, нередко эозинофилией, что получило название эозинофильно-базофильной ассоциации. Как правило, наблюдается тромбоцитоз. Содержание гемоглобина и эритроцитов в начале заболевания существенно не меняется, однако у некоторых больных заболевание начинается с эритроцитоза (эритремическая фаза хронического миелолейкоза). В отдельных случаях встречаются анемия и тромбоцитопения.

Костный мозг богат клеточными элементами в основном за счет незрелых форм гранулоцитов. В трепанате отмечается почти полное вытеснение жира преимущественно гранулоцитарными клетками и рассасывание костной ткани. При кариологическом исследовании почти во всех клетках костного мозга - гранулоцитах, моноцитах, эритрокариоцитах и мегакариоцитах, за исключением лимфоцитов, - обнаруживается филадельфийская хромосома (транслокация фрагмента 22 пары хромосомы на 9 пару). В нейтрофилах резко снижена активность щелочной фосфатазы. В сыворотке крови значительно увеличено содержание витамина В12 и гистамина.

Заболевание в своем развитии проходит две стадии - моноклоновую (стадия развернутого клинического течения) и поликлоновую (терминальная стадия). Если в стадию развернутого клинического течения состояние больного зависит от объема патологического кроветворения, то в терминальной стадии этого не наблюдается. Клинически терминальная стадия проявляется ухудшением состояния больного и появлением новых симптомов: прогрессивным увеличением селезенки и печени, возникновением лейкемидов в коже, увеличением лимфатических узлов, присоединением инфекции. Важнейшим и ранним признаком терминальной стадии и приближающегося бластного криза является развитие рефрактерности к миелосану.

Терминальная стадия меняет всю гематологическую картину болезни. Наиболее характерным для этой стадии заболевания является бластный криз - быстрое нарастание количества бластных клеток в крови и костном мозге. Нередко бластному кризу предшествуют своеобразные изменения в лейкоцитарной формуле в виде относительного уменьшения сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов при увеличении количества миелоцитов, промиелоцитов и бластных клеток, составляющих небольшое количество по отношению к другим форменным элементам. В этот период заболевания могут наблюдаться лейкопения, анемия и тромбоцитопения.

Лечение. В настоящее время считается, что больные хроническим миелолейкозом в стадии развернутого клинического течения должны лечиться амбулаторно. Показанием для госпитализации являются нарушение соматической компенсации больного, присоединение инфекционных осложнений, необходимость гемотрансфузионной терапии, неэффективность амбулаторной терапии. Основными средствами лечения являются миелосан, миелобромол, гидроксимочевина.

Лечение назначается сразу после установления диагноза (первично-сдерживающая терапия). При первично-сдерживающей терапии миелосан назначается 1-3 раза в неделю в зависимости от величины лейкоцитоза. При лейкоцитозе 15-20×109/л достаточно 2-4 мг в неделю, при лейкоцитозе 25-30×109/л - 6 мг, при лейкоцитозе 35-40×109/л назначают 2-4 мг миелосана ежедневно. Однако необходимо помнить о возможной повышенной индивидуальной чувствительности к этому препарату.

В тех случаях, когда в момент установления диагноза имеются выраженные клинико-гематологические проявления, назначается курсовая терапия миелосаном. В этом случае миелосан назначают ежедневно. Ориентировочно при высоте лейкоцитоза 60-80×109/л назначают 4 мг в день. Доза миелосана более 8 мг в день не назначается из-за возможных осложнений (аплазия костного мозга). Непременным условием миелосанотерапии является уменьшение дозы препарата в два раза при снижении лейкоцитоза вдвое и отмена лечения, а затем переход на поддерживающую терапию при лейкоцитозе 15-20×109/л. Необходимо также помнить, что в первые 2-3 недели лечения количество лейкоцитов в крови возрастает, состав клеток омолаживается, а затем наступает снижение лейкоцитов. Этот феномен является показателем эффективности терапии.

Наряду с миелосаном в терапии развернутой стадии миелолейкоза применяется миелобромол, который обычно назначается в дозе 250 мг в день. При неэффективности монохимиотерапии назначают сочетания препаратов с 6-меркаптопурином, метотрексатом.

После получения терапевтического эффекта переходят на поддерживающую терапию, которая проводится так же, как первично-сдерживающая.

Гидроксимочевину назначают при исходном количестве лейкоцитов 100-150×109/л по 50 мг/кг ежедневно под контролем уровня лейкоцитов. Поддерживающая доза 10-20 мг/кг ежедневно.

В терминальную стадию заболевания назначается полихимиотерапия по схемам лечения острых лейкозов.

В последние годы в лечении хронического миелолейкоза используется рекомбинантный интерферон-α: препарат интрон А («Шеринг Плау»), оказывающий антипролиферативный эффект при многих опухолях человека. Рекомендуется доза 4-5 млн. МЕ/м2 п/к три раза в неделю в течение 3-4 и более месяцев. Показатели выживаемости у больных хроническим миелолейкозом, получающих цитостатические средства вместе с интроном А, лучше, чем при использовании только полихимиотерапии. Из других методов лечения применяют облучение селезенки, лейкаферез - удаление из крови опухолевых клеток методом сепарирования или центрифугирования. Отдельным больным может проводиться пересадка костного мозга.

Экспертиза трудоспособности. Решение вопроса о трудоспособности должно проводиться строго индивидуально с учетом условий труда, психоэмоциональных нагрузок, профессии больного. Неоправданно раннее направление во МСЭК наносит тяжелую психическую травму, особенно лицам молодого возраста. При невозможности выполнять работу по специальности необходимо ставить вопрос о трудоустройстве.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЙ СУБЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ МИЕЛОЗ

Доброкачественный сублейкемический миелоз - опухоль системы крови, при которой происходит одновременное избыточное образование фиброзной или остеоидной ткани и увеличение продукции всех трех ростков миелопоэза (гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного).

В клинической картине этого заболевания на ранних этапах больных беспокоят боли, ощущение тяжести в левом подреберье, общая слабость, боли в костях. При осмотре больных обнаруживается спленомегалия или гепатоспленомегалия. На рентгенограммах костей отмечаются остеопороз, остеосклероз.

Исследование периферической крови выявляет умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (10-15-20×109/л), который при прогрессировании заболевания может нарастать. В лейкоцитарной формуле наблюдается сдвиг влево до миелоцитов и промиелоцитов, нередко отмечается базофилия. Иногда в начале заболевания выявляются эритроцитоз, тромбоцитоз, но с течением заболевания у всех больных развивается анемия. Филадельфийская хромосома у больных сублейкемическим миелозом не обнаруживается.

Существенное значение в диагностике сублейкемического миелоза имеет трепанобиопсия, при которой в начальной стадии заболевания обнаруживается клеточная гиперплазия костного мозга с почти полным вытеснением жира, большим количеством мегакариоцитов. В дальнейшем обнаруживаются миелофиброз и разрастание костной ткани.

Доброкачественный сублейкемический миелоз в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим течением. Вместе с тем в последние годы описана злокачественная форма заболевания, которая характеризуется острым течением, малой выраженностью или отсутствием спленомегалии, тяжелой анемией и нейтропенией, повышенным содержанием бластных клеток, иногда гиперплазированным костным мозгом.

Лечение сублейкемического миелоза щадящее. Цитостатическая терапия часто не проводится в течение длительного времени. Нарастающий лейкоцитоз, тромбоцитоз, наличие тромбозов, бластный криз требуют назначения химиотерапии. В отличие от других форм лейкозов назначаются половинные дозы цитостатиков (миелосан, миелобромол). При наличии эритремического синдрома (плеторический синдром) - имифос. Цитостатики обычно комбинируют с анаболическими и стероидными гормонами. В случае анемии проводится компонентная гематотрансфузионная терапия. Гигантские размеры селезенки, рецидивирующие инфаркты селезенки делают необходимым проведение лучевой терапии.

Лечение терминальной стадии заболевания проводится по правилам терапии острого лейкоза.

ЭРИТРЭритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) представляет собой доброкачественную опухоль крови, при которой основным представителем опухоли являются эритроциты. Заболевание в своем развитии проходит две стадии - стадию развернутого клинического течения и терминальную. А.В. Демидова выделяет 1 - начальную стадию, 2А - стадия развернутого клинического течения без миелоидной метаплазии селезенки, 2Б - стадия развернутого клинического течения с миелоидной метаплазией селезенки и 3 - терминальная стадия (фаза исходов).

Клиническая картина заболевания определяется стадией и продолжительностью болезни. Как правило, заболевание развивается постепенно. Больные предъявляют жалобы на головную боль, боли в области сердца, повышение артериального давления, кожный зуд, изменение цвета кожных покровов, которые приобретают красно-цианотическую окраску. При осмотре больного обращают на себя внимание цианоз, инъекция склер, спленомегалия (у 70-90% больных к моменту первой госпитализации и 100% в динамике), увеличение печени (у 40-60% больных).

В периферической крови эритроцитов до 6-10×1012/л, повышение уровня гемоглобина у мужчин больше 177 г/л, у женщин - больше 157 г/л, лейкоцитоз, тромбоцитоз. Гематокрит увеличен до 60-80%, СОЭ замедлена. Вязкость крови может превышать норму в 5-6 раз. У больных истинной полицитемией масса циркулирующей крови и эритроцитов увеличена.

Стернальная пункция при эритремии не дает полного представления об интенсивности кроветворения. Большое диагностическое значение имеет трепанобиопсия. При гистологическом исследовании костный мозг клеточный, обнаруживается гиперплазия всех трех ростков миелопоэза с уменьшением жировой ткани, мегакариоциты отличаются большими, иногда гигантскими размерами.

Дифференциальный диагноз эритремии проводится с вторичными эритроцитозами: гипоксемическими, опухолевыми и наследственными. Эритроцитозы вследствие гипоксии возникают у больных с заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, врожденной метгемоглобинемией. В группе опухолевых, абсолютных эритроцитозов первое место занимает ренальная полицитемия, причиной которой чаще всего является гипернефроидный рак почек. Из других заболеваний почек эритроцитоз может возникнуть при поликистозе, гидронефрозе, нефрите, стенозе почечных артерий.

Стадия развернутого клинического течения, протекающая доброкачественно, длится многие годы. Переход заболевания в терминальную фазу может проявляться картиной хронического миелолейкоза, миелофиброза, острого лейкоза. Вместе с тем, у больных с клинической картиной хронического миелолейкоза не удается обнаружить филадельфийскую хромосому. Вторичный постэритремический миелофиброз развивается почти у каждого больного с длительным (более 15 лет) течением заболевания. Клинически этот синдром характеризуется нарастающей анемией, лейкоцитозом.

Из осложнений эритремии в первую очередь надо отметить сосудистые (тромбозы, эритромелалгия, нарушения мозгового кровообращения, стенокардия, инфаркт миокарда и др.), основной причиной которых является плеторический синдром (полнокровие), тромбоцитоз и нарушение коагуляции. Из других осложнений необходимо выделить опасность кровотечений, нарушение обмена мочевой кислоты вследствие повышенного разрушения клеток.

Лечение. Терапия истинной полицитемии направлена на ликвидацию плеторического синдрома и подавление повышенной активности костного мозга. На ранних стадиях заболевания 3-4 раза в неделю применяют кровопускания в дозе 400-500 мл (в стационарных условиях) и 300-400 мл в амбулатории. У пожилых людей кровопускание ограничивается 150-200 мл. Показанием для начала кровопусканий служат повышение уровня гемоглобина выше 180 г/л, гематокрит более 55%, необходимость быстрой нормализации красной крови и профилактики тромбозов. При наличии сепаратора крови может быть проведен эритроцитаферез. В случае развития железодефицитной анемии можно применять препараты железа. Для предотвращения тромбозов назначают дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, трентал), антикоагулянты. Показанием к назначению цитостатической терапии является прогрессирование заболевания, сопровождающееся лейкоцитозом (более 10-15×109/л), тромбоцитозом более 10×1010/л, спленомегалией, а также пожилой возраст больных.

Из цитостатических препаратов применяют имифос, миелосан, миелобромол, хлорбутин, циклофосфан и др. Наиболее эффективным препаратом является имифос, с помощью которого удается получить ремиссию средней продолжительностью 2 года у 81% больных. Имифос назначается в дозе 50 мг в/в или в/м три дня ежедневно, а затем через день, всего 10-12 инъекций. В амбулаторных условиях удобно применять миелобромол, особенно при лейкоцитозе и тромбоцитозе. Лечение миелосаном менее удобно из-за длительности лечения и возможности развития гипоплазии костного мозга. Оценка эффективности терапии осуществляется не ранее чем через 2-3 месяца от ее начала, при неэффективности лечения проводится смена препарата. Лечение радиоактивным фосфором в настоящее время широко не применяется из-за его лейкозогенного действия.

Применение цитостатиков делает необходимым контроль за состоянием периферической крови. Снижение лейкоцитов до 4-5×109/л и тромбоцитов не меньше 10×1010/л требует прекращения лечения.

Переход заболевания в терминальную стадию требует индивидуального подхода. В этой фазе заболевания применение цитостатиков ограничено. Назначают симптоматические средства (андрогены, стероидные гормоны, ацетилсалициловая кислота, витамины группы В, по показаниям гемотрансфузии и др.). В случае перехода заболевания в острый лейкоз проводят ту же терапию, что и при остром миелобластном лейкозе.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОХронический лимфолейкоз - опухоль системы крови, возникающая из клеток предшественниц лимфопоэза, морфологически опухоль представлена зрелыми и созревающими лимфоцитами.

Лимфоциты - это клетки иммунокомпетентной системы, которая обеспечивает защиту организма от инфекции, контролирует постоянство антигенного состава организма и устраняет вещества с чужеродной антигенной информацией. В настоящее время известно три класса лимфоцитов: Т-лимфоциты, ответственные за клеточный иммунитет, В-лимфоциты, определяющие гуморальный иммунитет, и 0-лимфоциты.

Поражение при хроническом лимфолейкозе иммунокомпетентной системы определяет ряд особенностей в клинической картине заболевания: частые инфекционные осложнения, аутоиммунные реакции.

В большинстве случаев хронический лимфолейкоз представлен В-лимфоцитами (у здорового человека преобладают Т-лимфоциты 55-65%; 25-30% составляют B-лимфоциты и 10-20% 0-лимфоциты), однако опухоль может состоять из Т-лимфоцитов и пролимфоцитов.

Отсутствие нарастания атипизма клеток, составляющих субстрат опухоли, хромосомных нарушений, независимость частоты заболевания от мутагенных факторов позволяют рассматривать хронический лимфолейкоз как доброкачественную опухоль системы крови.

Хроническим лимфолейкозом болеют в основном лица среднего и пожилого возраста. До 30 лет заболевание практически не встречается.

В течении заболевания можно выделить три стадии: начальную, стадию развернутого клинического течения и терминальную.

Начальная стадия заболевания характеризуется незначительным увеличением лимфатических узлов, повышенной чувствительностью к инфекциям. В периферической крови выявляется умеренный лейкоцитоз, обычно не превышающий 30-50×109/л, абсолютный лимфоцитоз, длительное время составляющий 40-50%.

Переход заболевания в стадию развернутого клинического течения сопровождается увеличением лимфатических узлов, распространением процесса на лимфатические узлы брюшной полости, средостения, увеличением селезенки, печени. Больных беспокоят слабость, повышенная утомляемость, потливость. В периферической крови нарастает лейкоцитоз, достигающий 100-300-500×109/л. Одновременно число лимфоцитов увеличивается до 85-90%. Характерным для хронического лимфолейкоза является наличие клеток Гумпрехта, представляющих собой полуразрушенные при приготовлении мазка, размытые ядра лимфоцитов.

В миелограмме лимфоциты составляют более 30%, что является патогномоничным для хронического лимфолейкоза.

К терминальной стадии заболевания относят случаи злокачественной трансформации - развитие бластного криза. Однако последний встречается в 3-4% случаев.

Среди осложнений хронического лимфолейкоза на первое место следует поставить бактериальную инфекцию, частота которой достигает 60%. Поражение иммунокомпетентной системы приводит к развитию аутоиммунных осложнений: гемолитической анемии, тромбоцитопении. Вместе с тем, при хроническом лимфолейкозе развитие анемии и тромбоцитопении может быть обусловлено лейкозной инфильтрацией костного мозга и прогрессированием заболевания. Частым осложнением хронического лимфолейкоза является опоясывающий лишай.

Погибают больные главным образом в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями, нарастающим истощением, геморрагическим синдромом, анемией, саркомой.

По клиническому течению выделяют типичный, доброкачественный вариант хронического лимфолейкоза: «опухолевую» форму, которая характеризуется значительным увеличением лимфатических узлов самой различной локализации при незначительном лимфоцитозе. В редких случаях встречается костномозговой вариант заболевания, характеризующийся отсутствием увеличенных лимфатических узлов, селезенки, печени при наличии лейкоцитоза и лимфоцитоза в периферической крови, почти полного вытеснения лимфоцитами гранулоцитарного и эритроидного ростков в костном мозге.

Из других редких форм хронического лимфолейкоза следует назвать пролимфоцитарный хронический лимфолейкоз, волосато-клеточный лейкоз, хронический лимфолейкоз, представленный Т-лимфоцитами.

Дифференциальный диагноз. В типичных случаях диагноз хронического лимфолейкоза не труден. Однако у ряда больных дифференциальный диагноз приходится проводить с заболеваниями, протекающими с увеличением лимфатических узлов и лимфоцитозом (инфекционный малосимптомный лимфоцитоз, инфекционный мононуклеоз), но наибольшие трудности встречаются при проведении дифференциального диагноза между хроническим лимфолейкозом и лимфоцитарной лимфомой с лейкемизацией. Последнее заболевание характеризуется системностью поражения уже в момент диагностики. Если при ретроспективном анализе удается установить период заболевания с увеличением лимфатических узлов, но без изменения в периферической крови, то диагноз склоняется в пользу лимфоцитарной лимфомы. Если же врач не имеет таких данных, то по клинической и гематологической картине провести дифференциальный диагноз крайне трудно.

Лечение. Для лечения хронического лимфолейкоза используются следующие препараты: хлорбутин (лейкеран, хлорамбуцил), циклофосфан (циклофосфамид), фотрин, дегранол, стероидные гормоны.

Показаниями к началу химиотерапии являются: ухудшение общего состояния больного, быстрое увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени, неуклонное нарастание лейкоцитов (60-80-100×109/л), развитие цитопении, появление лейкемических инфильтратов.

Хлорбутин.

Циклофосфан

Показаниями к назначению стероидных гормонов служат аутоиммунная анемия и тромбоцитопения, цитопения, гранулоцитопения, появление геморрагического синдрома, увеличение лимфатических узлов при нормальном количестве лейкоцитов. В этих случаях назначают преднизолон в дозе 30-60 мг в день.

В последнее время в случае неэффективности проводимой терапии при «опухолевой» форме заболевания применяют комбинации препаратов: циклофосфан, онковин (винкристин), преднизолон (СОР); циклофосфан, онковин, преднизолон, прокарбозин (СОРР); циклофосфан, винбластин, преднизолон (CVP) и другие.

Больным с преимущественным увеличением какой-либо одной группы лимфатических узлов, спленомегалией проводится лучевая терапия.

При гиперлейкоцитозе применяется лейкаферез - метод, позволяющий вывести из организма большое количество лейкозных клеток. Вследствие этого уменьшается интоксикация, сокращаются печень и селезенка.

Для лечения инфекционных осложнений применяют антибиотики широкого спектра действия, γ-глобулин и симптоматическую терапию.

При наличии показаний больным хроническим лимфолейкозом назначается компонентная гемотрансфузионная терапия.