

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

**Дифференциальная диагностика
миелопролиферативных
заболеваний**

**(острые и хронические лейкозы,
миелодиспластический синдром)**

Острые лейкозы – это гетерогенная группа опухолевых заболеваний кроветворной системы, которые начинаются в костном мозге и характеризуются накоплением недифференцированных (бластных) клеток и подавлением нормальных ростков кроветворения.

Заболеваемость острыми лейкозами – в среднем 3-5 первичных случаев на 10000 человек в год. Острые лейкозы распространены повсеместно в разных странах, встречаются во всех возрастных группах, но у детей их удельный вес наибольший среди всех гемобластозов. Мужчины и женщины заболевают с равной частотой.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология:

Причинами возникновения острых Л. человека могут быть нарушения состава и структуры хромосомного аппарата как наследственно обусловленные, так и приобретенные под влиянием

некоторых мутагенных факторов:

- ионизирующая радиация как при общем воздействии на организм (например, у пострадавших при атомных взрывах в Хиросиме и Нагасаки), так и при локальном облучении тела (например, по поводу артроза, спондилёза, псориаза).
- канцерогены (бензол, бензпирен, углеводороды, пестициды, нитролаки, дефолианты, некоторые фармпрепараты и др).
- описано достаточно случаев возникновения острых лейкозов у пациентов, длительно принимавших мустарген (эмбихин), этопозид, тенипозид, делагил и некоторые другие медикаменты.
- ультрафиолетовое излучение (например, у жителей Африки (статистически достоверно) повышена заболеваемость гематосаркомы).
- доказана предрасполагающая роль наследственных дефектов миелоидной или лимфоидной ткани. Так, отмечено заметное учащение лейкоза на фоне болезни Дауна, синдромов Блума, Клайнфелтера, Тернера и др.

Патогенез

Патогенез обусловлен:

1. пролиферацией клона опухолевых клеток с характерными цитогенетическими поломками в костном мозге.
2. угнетением нормального кроветворения.
3. выход бластных клеток в кровь.
4. метастазирование бластных клеток в другие кроветворные (селезёнка, печень, лимфатические узлы) и некроветворные (кожа, ЦНС, лёгкие) органы.

Классификация острых лейкозов

Современная классификация острых лейкозов основана на морфологических и цитохимических особенностях бластных клеток. Она предложена группой французских, американских и британских гематологов – FAB-классификация (1976-91).

Различают НЕЛИМФОБЛАСТНЫЙ и ЛИМФОБЛАСТНЫЙ лейкоз.

Вариант НЕЛИМФОБЛАСТНОГО лейкоза

	Название
M0	Миелобластный с минимальной дифференцировкой
M1	Миелобластный без созревания
M2	Миелобластный с созреванием
M3	Промиелоцитарный
M4	Миеломонобластный
M5a	Монобластный без созревания
M5b	Монобластный с созреванием
M6	Эритромиелоз
M7	Мегакариобластный

Вариант ЛИМФОБЛАСТНОГО лейкоза

Название
T –лимфобластный
B-лимфобластный

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ (ВОЗ)

◎ **ОМЛ с повторяющимися генетическими нарушениями**

- ОМЛ с t(8,21) продукт гена AML/ETO
- ОМЛ с патологической костномозговой эозинофилией inv(16) или t(16;16), продукт гена CB β /MUN 11
- Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17), продукт гена PML/RARA
- ОМЛ с перестройками 11q23(MLL)

- Острый миелоидный лейкоз с мультилинейной дисплазией (при МДС)
- Острый миелоидный лейкоз и вторичные МДС, связанные с лечением (алкилирующие препараты или ингибиторы топоизомеразы)
- ОМЛ неклассифицируемые (ОМЛ с или без дифференцировки, о.миеломоноцитарный, эритроидный, мегакариобластный)
- ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ
 - Из предшественников В-клеток
 - Из предшественников Т-клеток

Вариант ЛИМФОБЛАСТНОГО лейкоза

T –лимфобластный

B-лимфобластный

Фазы острого лейкоза:

- Лейкемическая (с выходом бластов в периферическую кровь)
- Алейкемическая (с первичной цитопенией (лейкопеническая)).

Стадии острого лейкоза:

1. Начальная
2. Развёрнутая
3. Ремиссия (полная или неполная)
4. Рецидив
5. Терминальная

Течение острого лейкоза

Начальная стадия острого лейкоза диагностируется чаще всего тогда, когда у больных с предшествующей анемией в дальнейшем развивается картина острого лейкоза.

Развёрнутая стадия характеризуется наличием основных клинических и гематологических проявлений заболевания.

Ремиссия может быть полной и неполной. К *полной* ремиссии относятся состояния, при которых отсутствуют клинические симптомы заболевания, количество бластных клеток в костном мозге не превышает 5 % при отсутствии их в крови. Состав периферической крови близок к норме. При *неполной* ремиссии имеет место отчётливое клиническое и гематологическое улучшение, однако количество бластных клеток в костном мозге остаётся повышенным - не более 20 %.

Рецидив острого лейкоза может возникать в костном мозге (более 5% бластных клеток в пунктате) или вне костного мозга (периферическая кровь, органы).

Терминальная стадия характеризуется выраженным угнетением нормальных ростков кроветворения (цитопения), развитием язвенно-некротических процессов, геморрагического синдрома, резистентностью к цитостатической терапии.

Клиническая картина *развёрнутой* стадии острого лейкоза:

В *развёрнутой* стадии заболевания можно выделить несколько синдромов:

-*анемический синдром*

-*геморрагический синдром*

--*инфекционные и язвенно-некротические осложнения*

-*гиперплазия кроветворной ткани и экстрамедулярного кроветворения.*

Анемический синдром:

проявляется слабостью, головокружением, болями в области сердца, одышкой.

Объективно отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек.

Выраженность анемии различна и определяется степенью угнетения эритропоэза, наличием гемолиза, кровотечений и прочее.

Клиническая картина *развёрнутой* стадии острого лейкоза (Продолжение 1)

Геморрагический синдром:

Встречается практически у всех больных. Обычно наблюдаются десневые, носовые, маточные кровотечения, геморагии на коже и слизистых оболочках. В местах уколов и внутривенных инъекций возникают обширные кровоизлияния. В терминальной стадии на месте кровоизлияний в слизистой оболочке желудка, кишечника появляются язвенно-некротические изменения.

Инфекционные и язвенно-некротические осложнения:

Являются следствием гранулоцитопении, снижения фагоцитарной активности гранулоцитов и встречаются более чем у половины больных острым лейкозом. Часто возникают пневмонии, ангины, инфекции мочевыводящих путей, абсцессы в местах инъекций. Температура может быть различной - от субфебрильной до постоянно высокой. Значительное увеличение лимфатических узлов у взрослых встречается редко, у детей - довольно часто.

Клиническая картина *развёрнутой* стадии острого лейкоза (Продолжение 2)

Гиперплазия кроветворной ткани и экстрамедулярного кроветворения:

Увеличение лимфатических узлов, печени, селезёнки, кожные инфильтраты, оссалгии).

Первичными проявлениями острого лейкоза может быть также «беспричинный» субфебрилитет, изолированное увеличение лимфоузла, увеличение селезёнки, упорные боли в суставах и др. Увеличение лимфоузла, селезёнки, печени в начале развёрнутой стадии встречается не всегда, но с течением времени развивается у многих больных острым лейкозом. Болезненность костей выявляется лишь при большой массе лейкозных клеток, т.е. в уже запущенных случаях острого лейкоза.

Этапы диагноза Острого лейкоза

1. Обоснование общего предположения о системном заболевании крови на основании обнаружения некоторых из следующих синдромов:

-анемический синдром

-геморрагический синдром

-инфекционные и язвенно-некротические осложнения

-гиперплазия кроветворной ткани и экстрамедулярного кроветворения.

2. Оценка результатов гематологических исследований:

в периферической крови у большинства больных обнаруживается **анемия** нормохромного, реже гиперхромного типа. Анемия углубляется с прогрессированием заболевания до 20 г/л, а количество эритроцитов отмечается ниже 1,0 г/л. Нередко анемия является первым проявлением лейкоза.

Количество **ретикулоцитов** также уменьшено. Число **лейкоцитов** обычно повышено, но не достигает таких высоких цифр, как при хронических лейкозах.

Количество **лейкоцитов** колеблется в значительных пределах от 0,5 до 50-300 г/л.

Формы острого лейкоза с высоким лейкоцитозом прогностически менее благоприятны. Наблюдаются формы лейкоза, которые с самого начала характеризуются лейкопенией. Тотальная бластная гиперплазия при этом наступает лишь в терминальной стадии болезни.

Для всех форм острого лейкоза характерно снижение количества *тромбоцитов* до 15-30 г/л. Особенно выраженная тромбоцитопения наблюдается в терминальной стадии.

В лейкоцитарной формуле - бластные клетки до 90 % всех клеток и незначительное количество зрелых элементов.

Выход в периферическую кровь бластных клеток является основным морфологическим признаком острого лейкоза.

Для *дифференциации* форм лейкоза, кроме морфологических признаков, используют цитохимические исследования (содержание липидов, активность пероксидазы, содержание гликогена, активность кислой фосфатазы, активность неспецифической эстеразы и т. д.)

3. Установление нозологической формы острого лейкоза:

У взрослых чаще наблюдается *миелобластный* или *миеломонобластный* лейкоз, у детей - *лимфобластный*.

При миелобластном лейкозе чаще определяется:

- увеличенная селезёнка
- проявления нейролейкемии.

При лимфобластном лейкозе чаще определяются:

- увеличенные лимфатические узлы
- оссалгии.

Однако в общем клиническая картина различных форм острого лейкоза отличается мало.

Главное значение имеют гематологические исследования:

- морфология
- цитохимическое исследование цитоплазмы лейкозных клеток.

4. Установление стадии течения острого лейкоза

Схема диагноза острого лейкоза



Основные отличительные признаки острого лейкоза от хронического

- большой процент бластных форм в периферической крови или в костном мозге;
- наличие «лейкемического» провала;
- обычно (но не всегда) отсутствие или малое увеличение лимфатических узлов и органов;
- выраженность геморрагического и септико-некротического процессов;
- при миелобластном лейкозе –отсутствие Ph-хромосомы.

Наличие гиперплазии миелокариоцитов в костном мозге за счёт незрелых форм отличает цитопению в периферической крови от цитопений другого происхождения (апластическая анемия).

Стернальная пункция

Пункция костного мозга (стернальная пункция) основной метод исследования при лейкозах. Его применяют с целью подтверждения диагноза и идентификации (морфологической, иммунофенотипической, цитогенетической) типа лейкоза.

Изредка аспирация костного мозга может быть затруднена в связи с выраженным фиброзом, что чаще встречается при миелобластных вариантах.

Миелограмма (количественное определение всех клеточных форм костного мозга) при острых лейкозах: увеличение содержания бластных клеток существенно более 5% и до тотального бластоза (диагноз можно считать установленным при бластозе в несколько десятков процентов); морфология бластов различна в зависимости от типа лейкоза; увеличение промежуточных форм; лимфоцитоз; красный росток кроветворения угнетен (за исключением острого эритромиелоза); мегакариоциты отсутствуют или их количество незначительно (за исключением острого мегакариобластного лейкоза).

Определение морфологии бластных клеток методом световой микроскопии.

Цитохимическое исследование

Цитохимическое исследование - основной метод диагностики форм острых лейкозов. Его проводят с целью выявления специфических для различных бластов ферментов.

Так, при острых лимфобластных лейкозах определяется положительная ШИК реакция на гликоген, поскольку микроскопическая картина сходна с таковой при остром миелоидном лейкозе), отрицательная реакция на липиды, иероксидазу, хлорацетатэстеразу.

При острых миелобластных лейкозах - положительная реакция на миелопероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу. ШИК-реакция зависит от формы острого миелоидного лейкоза.

Иммунофенотипирование

Иммунофенотипирование blastov проводится автоматизированным методом - на проточном цитофлюориметре или иммуноферментным методом на стекле с использованием световой микроскопии. Последний имеет то преимущество, что его можно проводить параллельно с цитохимическим исследованием.

Иммунофенотипирование позволяет определить с помощью моноклональных антител наличие или отсутствие различных специфических мембранных, цитоплазматических и ядерных антигенов на бластных клетках. Его проведение в первую очередь необходимо для точной диагностики острых лимфобластных лейкозов, а также в трудных случаях дифференциальной диагностики острых лимфобластных и миелобластных лейкозов. Это принципиальный момент, поскольку лечение этих форм разное.

Другие обязательные первичные методы исследования

- 1) Исследование ликвора. Повышенный цитоз за счет бластов указывает на нейрорлейкемию, повышенное давление ликвора - на внутричерепную гипертензию, обусловленную поражением твердой мозговой оболочки.
- 2) Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: расширение тени средостения за счет увеличения внутригрудных лимфатических узлов, лейкемиды в легких.
- 3) Биохимический анализ крови, электро и эхокардиография необходимы для определения исходных показателей функций жизненно важных органов и проводятся перед началом и во время химиотерапии, поскольку применяемые цитостатики обладают кардио, гепато и нефротоксичными свойствами.
- 4) Ультразвуковое исследование: увеличение печени и селезенки, очаги лейкомоидной инфильтрации в паренхиматозных органах.



Рис. 1. Рентгенограмма костей голени при остром лейкозе (прямая проекция): очаги деструкции по всей толщине малоберцовой кости.

Рис. 2. Рентгенограмма бедренной кости при остром лейкозе (прямая проекция): продольно-разволокненная структура костного вещества.

Нелимфобластные острые лейкозы

Эти варианты лейкозов возникают в результате мутации одной из миелоидных клеток-предшественников.

Преобладают среди лейкозов взрослых.

Вариант НЕЛИМФОБЛАСТНОГО лейкоза

Название

M0	→	Миелобластный с минимальной дифференцировкой
M1	→	Миелобластный без созревания
M2	→	Миелобластный с созреванием
M3	→	Промиелоцитарный
M4	→	Миеломонобластный
M5a	→	Монобластный без созревания
M5b	→	Монобластный с созреванием
M6	→	Эритромиелоз
M7	→	Мегакариобластный

Острый миелобластный лейкоз

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

В периферической крови и костном мозге преобладают миелобласты. При цитохимическом исследовании выявляется активность пероксидазы, повышение содержания липидов, низкая активность неспецифической эстеразы.

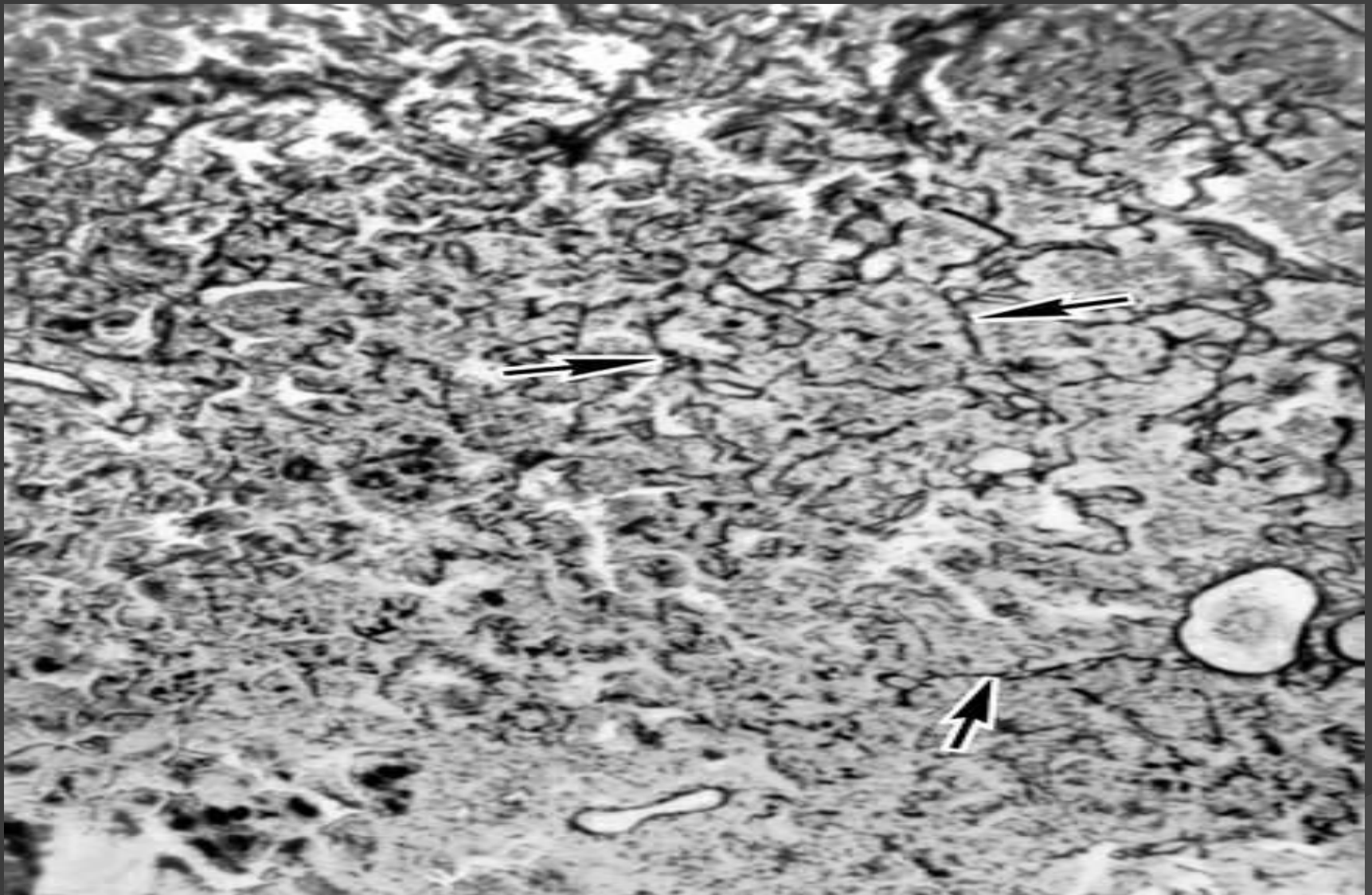


Рис. 3. Микропрепарат костного мозга при остром миелобластном лейкозе: диффузная лейкозная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$.

Острый миеломонобластный лейкоз

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

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

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

Острый монобластный лейкоз

- редкая форма лейкоза. Клиническая картина напоминает острый миелобластный лейкоз и характеризуется анемией, склонностью к геморрагиям, увеличением лимфатических узлов, увеличением печени, язвенно-некротическим стоматитом. В периферической крови - анемия, тромбоцитопения, лимфомоноцитарный профиль, повышенный лейкоцитоз. Появляются молодые бластные клетки. При цитохимическом исследовании в клетках определяется слабоположительная реакция на липиды и высокая активность неспецифической эстеразы. Лечение редко вызывает клинико-гематологические ремиссии. Продолжительность жизни больного составляет около 8-9 месяцев.

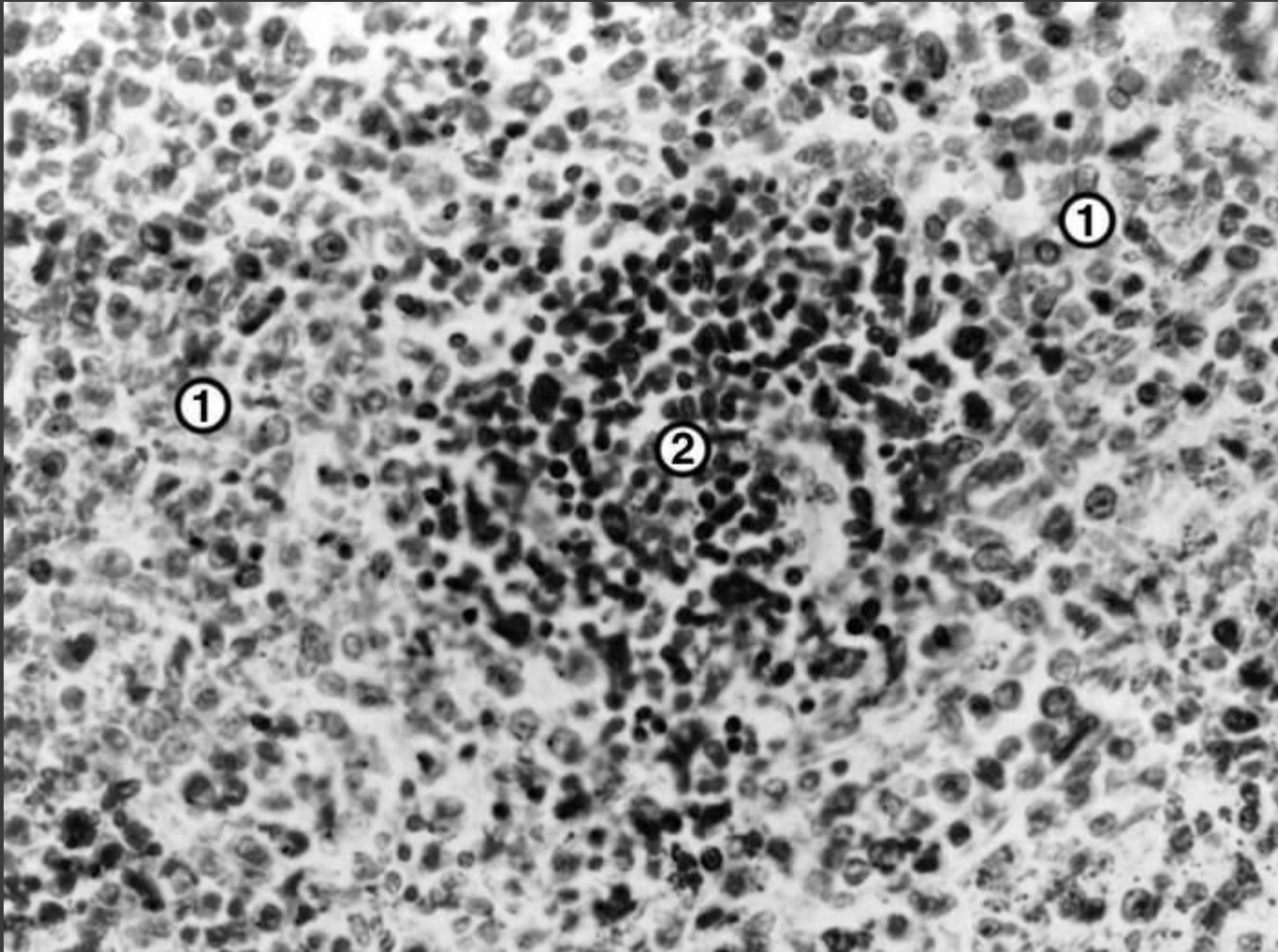


Рис. 4. Микропрепарат селезенки при остром монобластном лейкозе: лейкозная инфильтрация (1), резкое уменьшение размеров фолликулов (2). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 280$.

Острый промиелоцитарный лейкоз

Характеризуется чрезвычайной злокачественностью процесса, быстрым нарастанием тяжелой интоксикации, выраженным геморрагическим синдромом, приводящим к кровоизлиянию в мозг и к гибели больного.

Бластные клетки различной величины и формы имеют цитоплазму, густо заполненную в одних клетках крупной фиолетовобурой зернистостью, располагающейся и на ядре, в других - мелкой обильной азурофильной зернистостью; нередко палочки Ауэра. Зернистость содержит кислые сульфатированные мукополисахариды. Ядра этих лейкозных клеток в крови нередко имеют двудольчатую форму, еще чаще их форму бывает трудно различить из-за обилия зернистости в цитоплазме.

Положительные цитохимические признаки: активность пероксидазы, много липидов и гликогена, реакция на кислую фосфатазу резко положительна, наличие гликозаминогликана.

Геморрагический синдром зависит от выраженной гипофибриногемии и избыточного содержания в лейкозных клетках тромбопластина. Выход тромбопластина провоцирует внутрисосудистое свертывание.

Эритромиелоз

Характеризуется тем, что патологическая трансформация кроветворения касается как белого, так и красного ростков костного мозга.

В костном мозге обнаруживаются молодые недифференцированные клетки белого ряда и бластные анаплазированные клетки красного ростка – эритро- и нормобласты в большом количестве. Красные клетки больших размеров имеют уродливый вид.

В периферической крови - стойкая анемия, анизоцитоз эритроцитов (макроциты, мегалоциты), пойкилоцитоз, полихромазия и гиперхромия. Эритро- и нормобласты в периферической крови - до 200-350 на 100 лейкоцитов. Часто отмечается лейкопения, но может быть умеренное увеличение лейкоцитов до 20-30 г/л. По мере развития болезни появляются бластные формы-монобласты.

Лимфаденопатии не наблюдается, печень и селезенка могут быть увеличены или оставаться в норме. Заболевание протекает более длительно, чем миелобластная форма, в некоторых случаях отмечается подострое течение эритромиелоза (до двух лет без лечения).

Острый мегакариобластный лейкоз

Встречается очень редко. Для него характерно присутствие в костном мозге и крови мегакариобластов (клеток с бластным, но гиперхромным ядром, узкой цитоплазмой с нитевидными выростами), а также недифференцированных бластов. Нередко в крови и костном мозге встречаются уродливые мегакариоциты и осколки их ядер.

Характерен тромбоцитоз (более $100 - 10^4$ в 1 мкл), но может быть и тромбоцитопения. Иммунофенотип: HLADR-/+, CD33+/, CD34, CD41, CD61.

Острый мегакариобластный лейкоз - наиболее часто встречающийся тип острого лейкоза у детей с трисомией 21.

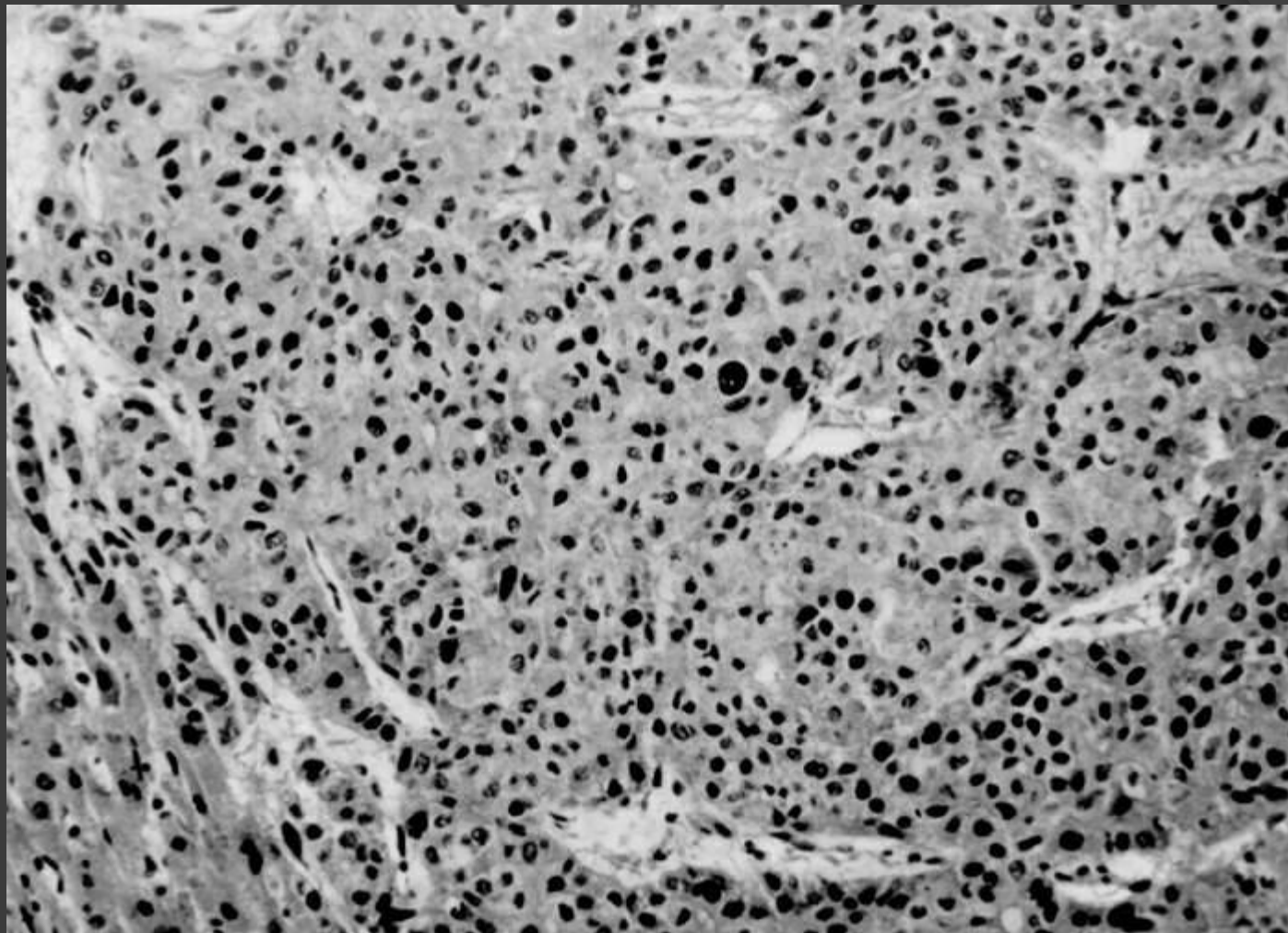


Рис. 5. Микропрепарат костного мозга при остром мегакариобластном лейкозе: стрелками указаны скопления атипичных мегакариоцитов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$.

Острый лимфобластный лейкоз

Чаще встречается у детей и у лиц молодого возраста. Характеризуется увеличением какой-либо группы лимфоузлов, селезенки. Самочувствие больных не страдает, интоксикация выражена умеренно, анемия незначительная. Геморрагический синдром часто отсутствует. Больные жалуются на боли в костях.

Острый лимфобластный лейкоз отличается частотой неврологических проявлений (нейролейкемия).

В периферической крови и в пунктате-лимфобласта молодые крупные клетки с округлым ядром. При цитохимическом исследовании: реакция на пероксидазу всегда отрицательная, липиды отсутствуют, гликоген в виде крупных гранул.

Отличительной чертой лимфобластного острого лейкоза является положительный ответ на применяемую терапию. Частота ремиссии - от 50 % до 90 %. Ремиссия достигается применением комплекса цитостатических средств. Рецидив болезни может проявляться нейролейкемией, инфильтрацией нервных корешков, костномозговой ткани. Каждый последующий рецидив имеет худший прогноз и течет более злокачественно, чем предыдущий. У взрослых заболевание протекает тяжелее, чем у детей.

Нейролейкемия

Нейролейкемия - это лейкемическое поражение (инфильтрация) оболочек мозга. Особенно часто это осложнение встречается при остром лимфобластном лейкозе детей, реже - при других формах острого лейкоза.

Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных , клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга (интратумор, прогностически более тяжелый тип опухолевого роста).

Клиника нейролейкемии складывается из менингеального и гипертензионного синдромов. Отмечают стойкую головную боль, повторную рвоту, вялость, раздражительность, отек дисков зрительных нервов, нистагм, косоглазие и другие признаки поражения черепных нервов и менингеальные знаки.

В цереброспинальной жидкости высокий бластный цитоз. Обнаружение высокого цитоза и бластных клеток в ликворе - более ранний признак нейролейкемии, чем описанная клиническая картина. При внутримозговых метастазах - картина опухоли мозга без цитоза.

Лечение острых лейкозов (специфическая терапия)

- Обнаружение и лечение инфекционных заболеваний (мочевыводящие пути, кандидоз, инфекции зубов, десен)
- Коррекция анемии
- Остановка тромбоцитопенических кровотечений
- Установка центрального венозного катетера
- Тщательное информирование пациента и получение его согласия

ЛЕКАРСТВА, ЧАЩЕ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Фаза

ОЛЛ

ОМЛ

ИНДУКЦИЯ

винкристин
преднизолон
L-аспарагиназа
дауорубицин
метатрексат

даунорубицин
цитарабин
этопозид

КОНСОЛИДАЦИЯ

ДАУНОРУБИЦИН
ЦИТАРАБИН

ЦИТАРАБИН
АМСАКРИН

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

ПРЕДНИЗОЛОН
ВИНКРИСТИН
МЕРКАПТОПУРИН
МЕТОТРЕКСАТ

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **ИНФЕКЦИИ** – ВЫСОКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ СЕПСИСА, лихорадка БОЛЕЕ 1 ЧАСА + НЕЙТРОПЕНИЯ (АМИНОГЛИКОЗИДЫ+ПЕНИЦИЛЛИНЫ Ш.С.), ПРИ Gr+ - ванкомицин, пневмоцистная пневмония – ко-тримоксазол (профилактика при проведении химиотерапии), системные кандидозы – флуконазол (назо-фарингеальные), амфотерицин-В (новые противогрибковые – каспофунгин, вориконазол) – системные. Герпес – высокие дозы ацикловира.

ИЗОЛЯЦИЯ, АСЕПТИКА!!!

- **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ** -

СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК, БАЛАНС ЖИДКОСТИ, МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

- **ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА**

Тактика лечения острых лейкозов

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

Полихимиотерапия (для одновременного воздействия на различные фазы митотического процесса лейкозных клеток) осуществляется по различным программам: PVR, COAP, CALGB, CHOP, COPP и другие.

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, тяжёлой рвоте.

При достижении индуцированной гипоплазии кроветворения проводятся мероприятия по борьбе с анемией, кровотечениями, по профилактике и лечению инфекционных осложнений.

Тактика лечения острых лейкозов

При восстановлении лейкоцитов более $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ –цитостатическая терапия возобновляется.

Профилактику нейролейкемии начинают с 1-ого дня индукционной полихимиотерапии путём повторных введений цитостатиков в спинно-мозговой канал. В течение первых 3-ёх недель терапии делают 5 люмбальных пункций с введением метотрексата в дозе $12,5 \text{ мг}/\text{м}^2$, цитозин-арабинозида $20\text{-}30 \text{ мг}/\text{м}^2$ и преднизолон $15\text{-}20 \text{ мг}/\text{м}^2$. После этого либо проводится краниоспинальное облучение в дозе 24 Гр, либо в течение первого года терапии продолжается медикаментозная профилактика нейролейкемии путём интралюмбальных введений цитостатиков в каждом курсе консолидации. При клинических симптомах нейролейкемии применяют фракционированное краниоспинальное облучение в суммарной поглощённой дозе 24 Гр.

(А.И. Воробьёв, М.Д. Бриллиант, 1976).

Тактика лечения острых лейкозов

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

3. Поддерживающее лечение с помощью различных схем полихимиотерапии в течение 3-ёх и более лет.

Лечение острого лейкоза

Общие принципы лечения:

- 1) Госпитализация в гематологический стационар
- 2) Радикальная противолейкозная терапия:

1. Подавление лейкоемической пролиферации:

Противолейкозные средства способны как уничтожить бластные клетки (цитотоксическое действие), так и тормозить их рост (цитостатическое действие). Условно выделяют основные группы - алкилирующие препараты, антиметаболиты, антрациклины и др. Поскольку цитостатики действуют на определённые фазы клеточного цикла, произвольное изменение схем цитостатического лечения недопустимо.

- Алкилирующие препараты способны отщеплять атомы хлора, которые повреждают клеточную ДНК и вызывают гибель клетки в интерфазе. Как и другие цитостатики они обладают иммунодепрессивным и мутагенным действием на нормальные делящиеся клетки. Эта группа включает препараты, как циклофосфан (эндоксан), хлорбутин (лейкеран), миелосан, миелобромол, сарколизин, мустарген (эмбихин), натулан (прокарбазин), имифос, кармустин, тиофосфамид. Алкилаты чаще назначают внутрь, они хорошо всасываются в ЖК тракте и через сутки выводятся с мочой.

Лечение острого лейкоза

- Антиметаболиты – структурные аналоги пуринов, пиримидинов и др. предшественников ДНК. Включаясь в клеточный метаболизм, эти препараты нарушают деление опухолевых и неопухолевых клеток, вызывая их гибель. Они обладают противоопухолевым действием, токсическим эффектом - угнетение нормального гемопоэза, поражение слизистых оболочек ЖК тракта, эндокринных органов, кожи и др. К этой группе препаратов относятся: цитарабин, метотрексат, меркаптопурин, фторурацил, тиогуанин, флударабин, пентостатин, 2-СДА (кладрибин).
- Противоопухолевые антибиотики – рубомицин, адриамицин, блеомицин, доксорубицин. Они повреждают ДНК-матрицу и вызывают гибель клеток.
- Цитостатики растительного происхождения – винбластин, винкристин, подофиллин. Они обладают свойством останавливать клеточные митозы либо тормозить вступление клеток в деление.
- Противоопухолевый фермент Аспарагиназа (краснитин)-нарушает метаболизм тех опухолевых клеток, которые (в отличие от нормальных) не могут синтезировать эндогенный аспарагин. Поэтому аспарагиназа не вызывает цитопении, она действует селективно, но относительно слабо.
- Ретиноиды (весаиноид и др.) и производные витамина D-стимулируют дифференцировку бластов до нормальных клеточных стадий.

Лечение острого лейкоза

-Цитокины (интерферрон-альфа стимулирует Т-киллерные клетки, обладает антипролиферативной и дифференцирующей активностью, интерлейкин 2-активирует макрофаги, Т-хелперы и NK-клетки).

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

3. Борьба с анемией: переливание свежей кров, эритроцитарной массы, витамины, препараты железа.

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

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

6. Выведение из организма лейкозных клеток (цитоферез).

Профилактика инфекций

Профилактика инфекций - главное условие выживания пациентов с нейтропенией, возникшей вследствие химиотерапии.

- 1) Необходима полная изоляция пациента, строгий санитарнодезинфекционный режим - влажные уборки с антисептическими средствами (до 4-5 раз в сутки), проветривание и УФО палат с экранизацией больного, по возможности - специальная система кондиционирования боксов ламинарными потоками стерильного воздуха; использование одноразового инструментария, стерильной одежды медицинским персоналом, масок, обуви.
- 2) При повышении температуры тела проводят клиническое и бактериологическое исследования и немедленно начинают лечение комбинациями антибиотиков широкого спектра действия: цефалоспоринов, аминогликозидов, полусинтетических пенициллинов, меронема, тиенама. При вторичных подъемах температуры тела, возникших после лечения антибиотиками, обычно эмпирически применяют противогрибковые средства (амфотерицин В, дифлюкан) и противовирусные препараты - ацикловир.
- 3) При пневмоцистных пневмониях применяют высокие дозы внутривенного бисептола - 120 мг/кг в сутки (т. е. доза триметоприма 20мг/кг/сут), при цитомегаловирусных инфекциях применяется ганцикловир.
- 4) Для профилактики и лечения нейтропении можно назначить препараты гранулоцитарного (нейпоген) и гранулоцитарномacroфагального (граноцит) колониестимулирующих факторов. При острых миелобластных лейкозах эти препараты относительно противопоказаны.

Заместительная терапия

Заместительная терапия необходима при тромбоцитопении, глубокой анемии, нарушениях свертывания крови.

- Трансфузия *эритроцитной массы* показана в случаях, когда содержание гемоглобина менее 60 г/л при клинических проявлениях анемии, перед предстоящим введением цитостатиков (одышка, сердцебиение при незначительных физических нагрузках). –
- Трансфузия *тромбоцитной массы* или *тромбоконцентрата* (снижает риск кровотечений) показана при появлении петехиальной кровоточивости на фоне содержания тромбоцитов менее 20 000/мкл.

При остром промиелоцитарном лейкозе, характеризующемся выраженным геморрагическим синдромом, критический, требующий трансфузий, показатель содержания тромбоцитов может составлять 50 000/мкл и выше.

- Нередко трансфузии тромбоцитной массы сочетают с трансфузиями *свежезамороженной плазмы (СЗП)* для потенцирования антигеморрагического эффекта, поскольку нередко помимо тромбоцитарного гемостаза нарушается и плазменный. При компенсированном состоянии больного следует ограничить показания к заместительной терапии во избежание заражения гепатитом и сенсibiliзации.

Трансплантация костного мозга и периферических стволовых клеток крови.

Применяется аутотрансплантация костного мозга и стволовых клеток крови, полученных от самого пациента в полной ремиссии, или аллотрансплантация от родственного или неродственного донора.

Показаниями к трансплантации: прогностически неблагоприятный острый лейкоз в первой ремиссии, во второй и последующих ремиссиях, при неполных ремиссиях (бластоз в костном мозге не более 20%) - только аллотрансплантация.

Оптимальный донор для аллотрансплантации - однояйцовый близнец или сибс. Перед операцией проводят химиотерапию в сверхвысоких дозах, изолированно или в сочетании с тотальным облучением тела (с целью полного уничтожения лейкозных клеток).

Для аутотрансплантации используют костный мозг или стволовые клетки крови, собранные в период ремиссии.

Основное осложнение - реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), развивается вследствие пересадки Т-лимфоцитов донора, распознающих антигены реципиента как чужеродные и вызывающих иммунную реакцию против них. Острая реакция развивается в течение 7-100 дней после трансплантации, отсроченная - через 6-12 мес. Основные органы-мишени - кожа (дерматит), желудочнокишечный (диарея) и печень (токсический гепатит). Для лечения РТПХ применяют циклоспорин в дозе 3 мг/кг в сутки до купирования клинических проявлений с постепенной последующей отменой препарата (не более 25% дозы препарата в неделю). На течение посттрансплантационного периода влияют также подготовительные схемы лечения, контаминированность конкретного больного вирусами гепатитов, цитомегалии, Эпштейна-Барр.

Эффективность лечения

Эффективность лечения острого лейкоза оценивают:

- по количеству бластных клеток в костном мозге и периферической крови;
- по нормализации размеров лимфоузлов и селезёнки;
- повышение уровня нейтрофилов, тромбоцитов и ретикулоцитов;
- по степени нормализации хромосомного аппарата клеток.

Достижение полной ремиссии при остром лейкозе отнюдь не означает

Выздоровления, так как в организме больного содержатся ещё около миллиарда лейкозных клеток в «дремлющем» состоянии. Поэтому в стационаре сразу же проводят дополнительный курс полихимиотерапии с целью консолидации ремиссии, затем больного переводят на амбулаторное лечение цитостатиками в поддерживающих дозах.