

***Лейкозы (клиника,
диагностика,
принципы лечения)***





Лейкозы - это заболевания крови, при которых первично опухолевый процесс локализован в костном мозге с последующим поражением лимфоузлов, печени, селезенки, ЦНС и др. органов

Классификация лейкозов

(по цитоморфологии субстратных клеток)

- Острые
- 1. Миелоидные
(нелимфобластные);
- 2. Немиелоидные
(лимфобластные).

Хронические лейкозы

- 1. Миелопролиферативные лейкозы:
- - Хронический миелолейкоз;
- - Эритремия;
- - сублейкемический миелоз
- 2. Лимфопролиферативные лейкозы:
- - хронический лимфолейкоз;
- - парапротеинемические лейкозы (множественная миелома)

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ –
злокачественные заболевания
системы крови,
исходящие из костного мозга,
субстратом
опухоли при которых являются
бластные клетки

Заболевание встречается во всех возрастных группах, более часто у детей 3 – 4 лет и у лиц старше 60 лет.

Начало заболевания: ОРВИ, ангина, пневмония, фурункулез, абсцессы различных локализаций, кровотечение (спонтанное или спровоцированное), артралгии, неврологические симптомы, и т.д. «Нет такого патологического состояния, которого не могло бы быть в дебюте острого лейкоза».

Стадии заболевания: первая атака (острая стадия), ремиссия, рецидив, терминальная стадия.

Клиническая картина:

- Анемический синдром вследствие угнетения эритроидного ростка;
- интоксикационный синдром (опухолевая интоксикация);
- геморрагический синдром вследствие подавления мегакариоцитарного ростка и выработки факторов свертывания в печени: смешанный тип кровоточивости на коже, кровотечения,;
- гиперпластический синдром: спленомегалия, лимфоаденопатия, гепатомегалия, лейкомиды в коже, гиперплазия миндалин, гиперплазия десен, нейролейкемия.

Диагностика острых лейкозов

- **Изменения в картине крови:** нормохромная или гиперхромная анемия, тромбоцитопения, ЛЮБОЕ количество лейкоцитов, бластемия (феномен «лейкемического провала»).
- **Критерием диагностики острых лейкозов является обнаружение в пунктате костного мозга 30 и более % бластных клеток.**
- **Для уточнения варианта заболевания используются:**
 - цитохимические исследования
 - иммунофенотипирование
 - цитогенетические исследования

Сложности диагностики ОЛ.

1. Любой возраст.
2. Любое начало.
3. Особенности клинической картины:
анемический синдром - 100 %,
интоксикационный синдром - 100 %,
геморрагический синдром - 70 %
гиперпластический синдром - 40 - 50 % !!!.
4. Любое количество лейкоцитов в гемограмме,
даже нормальное.
5. Бластемия может отсутствовать (лейкопения с
нейтропенией).
6. Сложности в оценке морфологии генераций
лейкоцитов.

Острые лейкозы (примеры гемограмм)

Эритроциты	Гемоглобин							Тромбоциты	
2,5 x 10¹²/л	84 г/л							60,0 x 10⁹/л	
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	баз	эоз	мц	ю	п/я	с/я	лф	мон	
46,0 x 10⁹/л	-	-	-	-	-	8	15	-	

Бластные клетки – 77 %

Острые лейкозы (примеры гемограмм)

Эритроциты	Гемоглобин							Тромбоциты	
2,5 x 10¹²/л	84 г/л							60,0 x 10⁹/л	
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	баз	эоз	мц	ю	п/я	с/я	лф	мон	
5,0 x 10⁹/л	-	-	-	-	2	30	68	-	

Принципы лечения острых лейкозов

- 1 – этапность. Четыре этапа: индукция ремиссии, консолидация ремиссии, профилактика нейрорлейкемии, поддерживающая терапия ;
- 2 – програмность. В настоящее время монохимиотерапия применяется только в лечении промиелоцитарного варианта ОЛ (α-трансретиноевая кислота). В остальных случаях используется программная полихимиотерапия.

Принципы лечения острых лейкозов

- 3 – длительность лечения. В настоящее время она составляет 2 года для ОЛЛ и 1 год при ОМЛ после достижения ремиссии.
- 4 – комплексность. Проведение ПХТ должно сопровождаться терапией «прикрытия», включающей антибактериальные и противогрибковые препараты, дезинтоксикационную терапию, ингибиторы протеолиза и мочевой кислоты, гемотрансфузии, симптоматические препараты.

Хронический миелолейкоз

- **Миелопролиферативное заболевание системы крови, субстратом опухоли при котором являются промежуточные и зрелые клетки гранулоцитарного ростка (промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы с преобладанием созревающих форм).**

Хронический миелолейкоз

- Чаще у мужчин. Возраст 25 - 50 лет.
- Начало постепенное с умеренных проявлений интоксикационного синдрома или появления болей (дискомфорта) в левом подреберье (спонтанно или после физической нагрузки, поднятия тяжестей). Часто диагностируется случайно.
- Фазы:
 - 1-хроническая
 - 2 - акселерации (прогрессирующая)
 - 3 - терминальная (бластный криз)

Клиническая картина ХМЛ

- миелопролиферативный синдром (спленомегалия, гепатомегалия, возможна гиперурикемия, появление кожного зуда, редко - лимфоаденопатия);
- интоксикационный (умеренный в хроническую фазу, выражен в фазу акселерации и бластного криза);
- Геморрагический в основном в стадию бластного криза (петехиально-пятнистый или смешанный тип кровоточивости, кровотечения);
- анемический (в фазу акселерации и бластного криза).

Диагностика ХМЛ

- Диагноз устанавливается на основании данных:
- Гемограммы;
- миелограммы: пунктат многоклеточный, раздражение и омоложение гранулоцитарного ростка, возможна гиперплазия мегакариоцитарного ростка;
- трепанобиопсии крыла подвздошной кости;
- цитогенетического исследования костного мозга:
- обнаружение Ph-хромосомы (t 9:22).

ХМЛ, хроническая фаза (примеры гемограмм)

Эритроциты	Гемоглобин								Тромбоциты
4,5 x 10¹²/л	128 г/л								200,0 x 10⁹/л
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	баз	эоз	мц	ю	п/я	с/я	лф	мон	
187,0 x 10⁹/л	3	7	25	15	10	28	5	2	

л

Промелоциты – 3 %

Бластные клетки – 2 %

ХМЛ, терминальная фаза (примеры гемограмм)

Эритроциты	Гемоглобин							Тромбоциты	
2,1 x 10¹²/л	75 г/л							80,0 x 10⁹/л	
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	баз	эоз	мц	ю	п/я	с/я	лф	мон	
140,0 x 10⁹/л	9	6	10	9	6	28	10	-	

л

Бластные клетки – 22 %

Методы терапии ХМЛ

- 1. Нетрансплантационные методы (расположены в порядке снижения эффективности):
 - - **гливек (иматиниб)** – ингибитор тирозинкиназы в дозе 400-800 мг/сутки постоянно под контролем гемограммы;
 - - интерферон-альфа;
 - - химиотерапия (миелосан/гидреа).
- 2. Трансплантация костного мозга.

Эритремия

- миелопролиферативное заболевание системы крови, субстратом опухоли при котором являются зрелые клетки всех трех ростков кроветворения - эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного с преимущественной гиперплазией эритроидного ряда.

Эритремия

- **Возраст старше 40 лет, у мужчин встречается в более молодом возрасте.**
- **Патогенез: продукция клеток всех трех ростков кроветворения приводит к панцитозу, повышению вязкости крови, ухудшению микроциркуляции за счет формирования стазов и тромбозов. Повышение продукции гранулоцитов лежит в основе миелопролиферативного синдрома. Геморрагические осложнения развиваются вследствие тромбоцитопатии и переполнения сосудов кровью.**

Эритремия (клиническая картина)

- 1. Плеторический синдром (связан с \uparrow ОЦК и повышением вязкости крови). Головные боли, чувство приливов, жара в лице, боли в сердце по типу стенокардии, чувство «песка» в глазах, снижение остроты зрения и слуха, приступы эритромелалгии. Объективно – эритроцианоз кожи, гиперемия слизистых. Трофические расстройства на голенях. Артериальная гипертензия связана с повышением ОПСС.

Эритремия (клиническая картина)

■2. Геморрагический синдром.

■3. Миелопролиферативный синдром.

Спленомегалия умеренная,

гипергистаминемия (кожный зуд,

усиливающийся после водных процедур),

гиперурикемия.

Критерии диагностики:

- Основные:

- 1. спленомегалия;
- 2. повышение массы циркулирующих эритроцитов (более 36 мл/кг для мужчин и более 32 мл/кг у женщин);
- 3. нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%);
- 4. лейкоцитоз выше 12 тыс. в мкл
- 5. тромбоцитоз выше 400 тыс. в мкл
- 6. базофилия крови и костного мозга
- 7. трехростковая гиперплазия костного мозга.

Дополнительные критерии диагностики:

- повышение гемоглобина, эритроцитов, гематокрита (муж- $Hb > 177$ г/л, эр. $> 6,0 \times 10^{12}$ /л, $Ht > 52\%$; у жен.- $Hb > 170$ г/л, эр. $> 5,5 \times 10^{12}$ /л, $Ht > 48\%$).
- Повышение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов выше 1000 ед.

Эритропения (примеры гемограмм)

Эритроциты	Гемоглобин							Тромбоциты	
5,8 x 10¹²/л	190 г/л							450,0 x 10⁹/л	
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	баз	эоз	мц	ю	п/я	с/я	лф	мон	
14,0 x 10⁹/л	2	6	-	-	8	72	12	-	

л

Ht – 58 %

СОЭ – 1 мм/ч

Эритремия (осложнения)

- 1. Сосудистые - тромбозы (инфаркт миокарда и других органов, инсульты, тромбофлебиты, флеботромбозы).
- 2. Нефролитиаз.
- 3. Кровотечения.

Эритроцитозы

- Эритроцитозы на фоне физиологических состояний
- Относительные
- Вторичные абсолютные
- Первичные (идиопатические) семейные эритроцитозы

Физиологические эритроцитозы

- У курильщиков (в связи с повышением содержания карбоксигемоглобина).
- У людей, работающих в условиях высокой температуры окружающей среды (бани, сауны, «горячие» цеха и т.д.)
- У жителей высокогорных районов
- У спортсменов
- У летчиков и лиц, занимающихся кессонными работами (преходящий эритроцитоз)

Первичные семейные эритроцитозы (Якутия, Бурятия)

- Обусловлены генетическим дефектом на уровне костного мозга. Имеют доброкачественное течение, не прогрессируют, не влияют на общее развитие ребенка, селезенка не увеличена, в крови - ↑ числа эритроцитов и гемоглобина, лейкоциты и тромбоциты в норме, костный мозг без существенных отклонений от нормы.

Относительные (ложные) эритроцитозы

- Возникают вследствие уменьшения объема циркулирующей плазмы и вторичного сгущения крови с относительным преобладанием эритроцитов в единице объема крови. Необходим учет этиологических факторов, анализ клинической картины (отсутствует плеторический синдром и спленомегалия), ↓ ОЦП, ↑ эритроциты, нормальные показатели миелограммы.

Относительные эритроцитозы

- Дегидратация (прием диуретических средств, желудочно-кишечные заболевания с рвотой и диареей, усиленное потовыделение, недостаточное поступление жидкости, массивные ожоги, отек легких)
- Стресс-эритроцитоз вследствие повышенной экскреции соли и воды
- Нейрососудистые нарушения (артериальная гипертония, плетора, ожирение, склонность к мочекиислому диатезу у мужчин среднего возраста с признаками вегетативной дисфункции. Печень и селезенка не увеличены.)

Вторичные абсолютные эритроцитозы

- Гипоксические - ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, врожденные «синие» и приобретенные пороки сердца, при ХСН, синдром Пиквика (при ожирении).
- Паранеопластические - при опухолях желез внутренней секреции (надпочечники, гипофиз), гипернефроме, фибромиоме матки, гепатоцеллюлярном раке, аденоме щитовидной железы, опухоли яичников.
- Кобальтовые (при язвенной болезни вследствие гиперсекреции гастромукопротеина повышено всасывание кобальта, который усиливает эритропоэз).

Вторичные абсолютные эритроцитозы

- При заболеваниях почек (стеноз почечной артерии, поликистоз, гидронефроз, опухоли, нефротический синдром).
- При заболеваниях ЦНС (опухоли, кровоизлияния, энцефаломиелит).
- Лекарственные - прием андрогенов, метаболитических стероидов, больших доз диуретиков.

Дифференциально-диагностические различия между эритремией и вторичными эритроцитозами

- Не наблюдается плеторический синдром и спленомегалия (при эритроцитозах).
- В гемограмме при эритроцитозах повышены только показатели красной крови (гемоглобин и эритроциты), гипертромбоцитоз возможен только при онкопатологии.
- Насыщение артериальной крови кислородом понижено (<92%).
- В миелограмме отсутствует клеточная гиперплазия.
- ↑ содержание эритропоэтинов (при эритремии резко снижено).

Объем исследований, применяемых при дифференциальной диагностике эритремии и эритроцитозов

- 1. Анализ данных анамнеза и исключение причин, которые могут вызвать симптоматический эритроцитоз.
- 2. Общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гематокрита.
- 3. Биохимический анализ крови.
- 4. Определение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.
- 5. Общий анализ мочи.
- 6. ЭКГ, ЭхоКС.
- 7. Обзорная рентгенограмма легких.
- 8. Исследование функции внешнего дыхания (по показаниям).
- 9. УЗИ органов брюшной полости, почек и надпочечников.
- 10. УЗИ гениталий, осмотр гинеколога.
- 11. Трепанобиопсия костного мозга.
- 12. КТ головного мозга.
- 13. По показаниям – определение содержания гормонов в крови, радиоизотопное сканирование, МРТ.

Эритремия (лечение)

- 1. Дезагреганты (трентал, курантил, тиклид, тромбо-асс, аспирин, пентоксифиллин).
- 2. Эритроцитаферезы (гемэксфузии).
- 3. Лечение артериальной гипертензии: ингибиторы АПФ, β -блокаторы. Диуретики противопоказаны.
- 4. При развитии дефицита железа - ферротерапия.
- 5. При нарастании тромбоцитоза показана цитостатическая терапия.

***Хронический лимфолейкоз-
злокачественное заболевание
системы крови, субстратом
опухоли при котором являются
зрелые лимфоциты.***

Хронический лимфолейкоз

- ▶ 1. Болеют преимущественно лица старше 50 лет.
- ▶ 2. Заболевание прогрессирует медленно. У пациентов моложе 50 лет отмечается более быстрое развитие опухоли.

▶ Стадии ХЛЛ:

- ▶ 0 - только абсолютный лимфоцитоз;
- ▶ I - лимфоаденопатия
- ▶ II - спленомегалия
- ▶ III - анемия
- ▶ IV - тромбоцитопения.

Клиническая картина ХЛЛ

- ▶ **лимфопролиферативный синдром** (лимфоаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, реже - лейкемиды в коже и нейролейкемия);
- ▶ **Интоксикационный**
- ▶ **анемический** (подавление эритроидного ростка в костном мозге, аутоиммунная гемолитическая анемия);
- ▶ **геморрагический** (подавление мегакариоцитарного ростка в костном мозге, аутоиммунная тромбоцитопения).

Осложнения ХЛЛ:

- ▶ Инфекционные процессы чаще бактериальной природы
- ▶ аутоиммунные осложнения (АИГА, АИТП)

Хронический лимфолейкоз

- ▶ Критерии диагностики:
- ▶ в крови – лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом, тени Боткина-Гумпрехта.
- ▶ в пунктате костного мозга - обнаружение 30 и более % лимфоцитов при нормальной или повышенной его клеточности.

ХМД, I стадия (примеры гемограмм)

Эритроциты	Гемоглобин								Тромбоциты
	120 г/л								
4,0 x 10¹²/л									190,0 x 10⁹/л
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	баз	эоз	мц	ю	п/я	с/я	лф	мон	
	-	-	-	-	-	5	90	5	

Тени Боткина - Гумпрехта

ХМД, IV стадия (примеры гемограмм)

Эритроциты	Гемоглобин							Тромбоциты	
3,0 x 10¹²/л	90 г/л							90,0 x 10⁹/л	
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	баз	эоз	мц	ю	п/я	с/я	лф	мон	
235,0 x 10⁹/л	-	-	-	-	-	5	95	-	

л

Тени Боткина - Гумпрехта

Принципы лечения ХЛЛ

- В начале заболевания специфическая терапия не проводится.
- Со II стадии – флудара.
- Показания к химиотерапии:
- быстрое прогрессирование процесса
- наличие увеличенных лимфатических узлов в средостении и брюшной полости
- повторные гемолитические кризы (мабтера)

Множественная миелома - злокачественное заболевание кроветворной ткани, субстратом опухоли при котором являются плазматические клетки (плазмоциты)

Множественная миелома

- 1. Страдают лица старше 40 лет.
- 2. Патогенез. Плазматические клетки вырабатывают патологический белок (парапротеин) - иммуноглобулин классов G или A. Это приводит к ухудшению реологии крови и микроциркуляции.
- Плазмоциты секретируют фактор, активирующий остеокласты - клетки, разрушающие костные балки. Формируются остеодеструкции главным образом в плоских костях.

Формы множественной миеломы

- - диффузная
- - диффузно-очаговая
- - солитарная (редко)

Клиническая картина:

- 1. Оссалгический синдром – поражение плоских костей (ребра, позвоночник, ключицы, грудина, реже - другие очаги). Могут отмечаться патологические переломы и саркомный рост в мягкие ткани.
- 2. Синдром белковой патологии (нефропатия, ретинопатия, тромбоцитопатия).
- 3. Синдром недостаточности нормальных антител.
- 4. Гипервискозный синдром (гиперкальциемия, геморрагии).
- 5. Анемический синдром.
- 6. Гиперпластический синдром не характерен.

Критерии диагностики

- 1. Наличие в пунктате костного мозга 10 и более % плазматических клеток.
- 2. Наличие парапротеинемии в крови и /или моче.
 - Общий белок - 100 г/л
 - альбумины - 45 %
 - альфа-1-глоб - 3 %
 - альфа-2-глоб - 5 %
 - бетта-глоб - 12 %
 - гамма-глоб - 35 %, М-градиент в области гамма - 43 г/л
- 3. Наличие остеодеструкций на рентгенограммах плоских костей.

Множественная миелома (примеры гемограмм)

Эритроциты	Гемоглобин							Тромбоциты	
3,2 x 10¹²/л	100 г/л							180,0 x 10⁹/л	
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	баз	эоз	мц	ю	п/я	с/я	лф	мон	
5,0 x 10⁹/л	-	-	-	-	2	53	43	2	

СОЭ – 70 мм/ч

Объем исследований при подозрении на ММ

- 1. Общий развернутый анализ крови.
- 2. Общий анализ мочи.
- 3. Протеинограмма.
- 4. Определение содержания креатинина, мочевины, кальция, АлТ, АсТ, билирубина.
- 5. Рентгенологическое исследование плоских костей (череп в 2-х проекциях, кости таза, грудная клетка).
- 6. Проба мочи по Зимницкому.
- 7. Миелограмма.
- 8. Иммуноэлектрофорез белков крови и мочи.

Принципы лечения множественной миеломы

- - Химиотерапия
- - Лучевая терапия
- - Использование велкейда с дексаметазоном

Спасибо за внимание