

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ивановская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Кафедра госпитальной терапии

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

КЛИНИКА,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ

*Учебное пособие для студентов,
обучающихся по специальности «Лечебное дело»*

Иваново 2010

Составители: В.Р. Чудецкая,
Л.Я. Корнилов,
В.А. Тумаков,
И.Е. Мишина

Пособие составлено в соответствии с требованиями учебной программы для студентов старших курсов по специальности «Лечебное дело». Оно описывает основные нозологические формы гемобластозов: острый лейкоз, хронический миелолейкоз, эритремию, хронический лимфолейкоз, множественную миелому. Полно представлены клинические и лабораторно-инструментальные методы диагностики острых и хронических лейкозов. Отражены вопросы дифференциальной диагностики различных нозологических форм из группы лейкозов, которые наиболее часто встречаются и имеют схожие клинические проявления. Изложены основные принципы терапии, перечислены современные методы и препараты, используемые в лечении гемобластозов. Пособие содержит контрольные вопросы, тестовые задания и ситуационные задачи.

Данное издание подготовлено с целью информирования студентов старших курсов о рациональном подходе к диагностике и лечению лейкозов.

Рецензент: врач-гематолог высшей категории гематологического отделения для взрослых больных ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница» **Т.И. Бражкина**

Редактор *Е.Г. Бабаскина*

Подписано в печать 8.11.2010 г. Формат 60x84 ¹/₁₆.
Печ. л. 2,5. Усл. печ. л. 2,3. Тираж 50 экз.

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава».
153012, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, 8

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Гемобластозы	5
Эпидемиология	5
Классификация	6
Этиология	7
Патогенез	8
Острые лейкозы	9
Хронический миелолейкоз	16
Эритремия	19
Хронический лимфолейкоз	21
Множественная миелома	26
Контрольные вопросы	32
Тестовые задания	32
Ситуационные задачи	33
Ответы к тестовым заданиям и ситуационным задачам	37
Библиографический список	38
Приложение 1. Нормальные показатели гемограммы и миелограммы	39
Приложение 2. Алгоритм дифференциальной диагностики гемобластозов	40

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИТК	ингибиторы тирозинкиназы
ОЛ	острый лейкоз
ОМЛ	острый миелоидный лейкоз
ОПЛ	острый промиелоцитарный лейкоз
ХМЛ	хронический миелолейкоз
ХЛЛ	хронический лимфолейкоз
ММ	множественная миелома
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЭР	эритремия
Ig	иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Основная цель, которую должен поставить перед собой студент, открывший данное пособие, – изучить ведущие симптомы при различных формах гемобластозов, научиться выделять основной синдром или синдромокомплекс, служащий основанием диагностического поиска и дифференциальной диагностики данной патологии, формулировать клинический диагноз и назначать комплексное лечение с учетом особенностей течения заболеваний, наличия осложнений и сопутствующей патологии.

В процессе самостоятельного изучения темы студент должен запомнить:

- основные симптомы и синдромы гемобластозов;
- классификацию гемобластозов;
- диагностические критерии (клинические, лабораторные и инструментальные) по основным нозологическим формам;
- основные принципы терапии и перечень лекарственных средств, используемых при лечении лейкозов.

После самостоятельного изучения темы студент должен уметь:

- выявлять основные симптомы, характерные для гемобластозов;
- выделять ведущий синдром или синдромокомплекс;
- формулировать предварительный диагноз;
- составлять план дополнительных исследований;
- оценивать данные лабораторных и инструментальных исследований и выявлять изменения, которые характерны для лейкозов;
- формулировать клинический диагноз;
- назначать лечение с учетом особенностей течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующей патологии.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобластозами называют группу опухолей, возникающих из кроветворных клеток. Она включает острые и хронические лейкозы, лимфоцитомы и лимфосаркомы.

Эпидемиология

Баланс заболеваемости лейкозами в России, по данным выборочного исследования, включает тенденции к росту частоты острых лейкозов у лиц 20–30 лет, снижению частоты хронического миелолейкоза после 50 лет и росту частоты хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) после 60 лет. Отмечено некоторое увеличение заболеваемости лимфомами и множественными миеломами (Волкова М.А., 2007).

У мужчин лейкозы встречаются в среднем в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин. Эти различия в первую очередь связывают с более сильным воздействием на мужчин производственных и бытовых факторов риска.

Каждая нозологическая форма гемобластоза характеризуется своеобразием возрастного распределения. Острый лимфобластный лейкоз имеет два пика заболеваемости: в детском возрасте (3–4 года) и в пожилом возрасте (75 лет и старше). Для острого миелобластного лейкоза также характерна бимодальная кривая: первый пик заболеваемости регистрируется на первом году жизни, а второй – в пожилом возрасте. Хронический миелолейкоз встречается во всех возрастных группах, но частота его увеличивается до максимальной в пожилом возрасте. Эритремии имеют возрастные особенности заболеваемости, подобные таковым у хронического миелолейкоза. Заболеваемость составляет от 0,6 до 1,6 случаев на 100 000 человек.

По среднегодовым показателям заболеваемости ХЛЛ занимает второе место после острых лейкозов. Болеют в основном лица старше 50 лет, мужчины в два раза чаще, чем женщины. В детском и юношеском возрасте заболевание встречается крайне редко. Более 90% всех случаев заболевания в Европе и США представлено В-клеточной формой; в Японии и Китае оно редко встречается. На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех случаев ХЛЛ. Значение наследственности в генезе ХЛЛ подтверждается случаями семейных заболеваний (при которых отмечается не только развитие ХЛЛ в более молодом возрасте при диагностике заболевания у следующих поколений, но и больший процент других первичных опухолей).

Возрастная кривая множественной миеломы похожа на кривую ХЛЛ, но в пожилом возрасте заболеваемость данной нозологической формой в 4 раза выше.

Классификация

Острые лейкозы – это группа злокачественных опухолевых заболеваний системы крови, субстратом которых являются молодые, так называемые бластные клетки, присутствующие в повышенном количестве в костном мозге.

Хронические лейкозы – это группа опухолевых заболеваний системы крови, основным субстратом которых являются созревающие и зрелые клетки (V и VI функциональные классы) миелоидного и лимфоидного ростков кроветворной системы, соответственно все хронические гемобластозы делят на две большие группы: миелопролиферативные и лимфопролиферативные.

Миелопролиферативные заболевания характеризуются увеличением продукции клеток миелоидного ряда (гранулоцитов, моноцитов, эритрокариоцитов, мегакариоцитов), принадлежащих к опухолевому клону.

Лимфопролиферативные заболевания характеризуются увеличением продукции клеток лимфоидного ряда (Т- и В-лимфоцитов), принадлежащих к опухолевому клону.

Классификация опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2001)

Острые лейкозы

Острые миелоидные лейкозы:

- острый миелобластный лейкоз с недифференцированными бластными клетками (M0);
- острый миелобластный лейкоз без признаков созревания бластов (M1);
- острый миелобластный лейкоз с частичным созреванием бластов (M2);
- острый промиелоцитарный лейкоз (M3);
- острый миеломонобластный лейкоз (M4);
- острый монобластный лейкоз (M5): M5a (недифференцированный) и M5b (дифференцированный);
- острый эритролейкоз (M6);
- острый мегакариобластный лейкоз (M7).

Острые лимфобластные лейкозы:

- Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (опухолевые клетки несут на своей поверхности антигенные маркеры принадлежности к Т-ряду лимфопоэза);
- В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (опухолевые клетки несут на своей поверхности антигенные маркеры принадлежности к В-ряду лимфопоэза).

Острые бифенотипические лейкозы.

Острые недифференцируемые лейкозы.

Хронические лейкозы

К **миелопролиферативным** процессам относятся следующие:

хронический миелоидный лейкоз,
сублейкемический миелоз (хронический идиопатический миело-
фиброз),
истинная полицитемия (эритремия),
хронический моноцитарный лейкоз,
хронический эозинофильный лейкоз,
хронический мегакариоцитарный лейкоз (эссенциальная тромбоци-
темия),
неклассифицируемые хронические миелопролиферативные забо-
левания.

К **лимфопролиферативным** опухолям относятся:

В-клеточные опухоли из предшественников:

В-лимфобластный лейкоз из предшественников,
В-лимфобластная лимфома из предшественников,

зрелоклеточные В-клеточные опухоли:

хронический лимфолейкоз,
лимфоплазмоцитарная лимфома,
волосатоклеточный лейкоз,
парапротеинемические гемобластозы
(иммуноглобулинсекретирующие лимфомы):

множественная миелома (плазмноклеточная миелома),
солитарные плазмоцитомы (костные и внекостные),
макроглобулинемия Вальденстрема,
болезни тяжелых цепей,

Т-клеточные и НК-клеточные опухоли:

Т-клеточный лейкоз/лимфома из клеток-предшественниц,
бластная НК-клеточная лимфома,
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз,
агрессивный НК-клеточный лейкоз,
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых,
экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип,
Т-клеточная лимфома с энтеропатией,
гепатолиенальная Т-клеточная лимфома,
грибовидный микоз.

Этиология

В роли стимулятора повышения частоты деления клеток, из которых после мутации развивается гемобластоз, выступают следующие факторы:

1. Ионизирующая радиация.
2. Химические вещества (бензол и другие ароматические углеводороды).
3. Вирусные инфекции (ретровирусы, герпес-вирусы, вирус Эпштейна – Барр).

4. Генетические и наследственные факторы, хромосомные аномалии (синдромы Клайнфельтера, Дауна, анемия Фанкони и др.).

5. Медикаментозные препараты (цитостатики циклофосфан, лейкеран, азатиоприн, метотрексат, этопозид и др.).

Патогенез

Общепризнанной теорией возникновения лейкозов в настоящее время является **клоновая**, согласно которой лейкозные клетки считаются потомством одной мутировавшей гемопоэтической клетки-предшественницы.

Согласно данным А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (1985), лейкозы в своем развитии проходят **два этапа**:

1. Образование доброкачественной моноклоновой опухоли.
2. Формирование злокачественной опухоли с признаками поликлоновой трансформации.

Смена данных этапов происходит с неодинаковой частотой и интервалами при разных формах гемобластозов.

Основными **свойствами лейкозных клеток** являются (Воробьев А.И., 1985; Foulds, 1949):

- способность к угнетению нормальных ростков кроветворения в костном мозге;
- способность к замене морфологически зрелых клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфомах, бластными, определяющими развитие бластного лейкоза либо лимфосаркомы;
- неспособность к дифференцировке;
- способность к чрезмерной пролиферации;
- способность к метастазированию;
- устойчивость к цитостатической терапии.

Наличие вышеперечисленных свойств позволяет установить злокачественную природу процесса, что требует принципиально других подходов к лечению, в отличие от доброкачественных опухолей системы крови.

В патогенезе лейкозов большую роль играет нарушение **апоптоза**, генетически запрограммированной клеточной смерти. Подавление апоптоза лежит в основе формирования опухолевого клона и метастазирования опухоли. Наиболее хорошо изученными механизмами подавления апоптоза являются:

- активация в опухолевых клетках онкогенов и повышение вследствие этого ауто- и паракринной экспрессии ростовых факторов и рецепторов к ним;
- мутации генов, контролирующих апоптоз, в первую очередь гена Р-53, что превращает его из индуктора в ингибитор апоптоза.

В результате опухолевой прогрессии формируется клиническая картина лейкоза.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Острые лейкозы (ОЛ) – быстро прогрессирующие формы лейкоза, характеризующиеся замещением нормального костного мозга незрелыми *бластными клетками* без дифференциации их в нормальные зрелые клетки крови.

Группу ОЛ объединяет общий морфологический признак: субстрат опухоли представлен незрелыми молодыми клетками – **бластами**.

ОЛ – редкое заболевание, доля которого в структуре злокачественных опухолей составляет 3%, однако среди гемобластозов оно занимает одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость острым лейкозом составляет в среднем 5 случаев на 100 000 человек в год, 75% заболевших – взрослые; среднее соотношение миелоидных и лимфоидных лейкозов составляет 6 : 1.

Классификация

Классификация ОЛ основана на признаках принадлежности опухолевых клеток к тому или иному ростку гемопоэза. Принадлежность опухолевых клеток может быть определена *цитохимическим методом* на основании выявления в цитоплазме этих клеток специфических включений (например, гликогена в клетках лимфоидного ростка гемопоэза, миелопероксидазы в клетках миелоидного ростка гемопоэза или альфа-нафтилэстеразы в клетках моноцитарного ряда). Кроме того, для определения гистогенеза опухолевых клеток используется *иммунологический метод* (иммунофенотипирование): на цитоплазматической мембране клетки выявляются антигены (кластеры дифференцировки – CD), указывающие на происхождение клетки и степень ее зрелости. *Цитогенетические методы* позволяют выявить изменения на уровне хромосомного аппарата, при острых лейкозах это чаще всего транслокации.

На сегодняшний день для практических и научно-исследовательских целей используется **Франко-Американо-Британская (FAB) классификация острых лейкозов, предложенная в 1976 г.** В данной классификации все ОЛ делятся на две группы – острые нелимфобластные лейкозы, или миелоидные (составляют около 70% всех острых лейкозов), и острые лимфобластные лейкозы (30% всех острых лейкозов).

Для разграничения различных вариантов ОЛ классификация FAB использует ряд цитологических критериев (исследование аспирата костного мозга и мазка периферической крови), а также цитохимические тесты.

Далее на основании цитологических и цитохимических критериев классификация FAB была доработана с добавлением цитогенетических и иммунофенотипических признаков, в настоящее время включена в **классификацию ВОЗ от 1999 г.** В ней выделяются следующие варианты **острого миелоидного лейкоза** (см. с. 6).

Классификация **клинических стадий** ОЛ важна для определения терапевтической тактики и прогноза. Она включает:

1. **Начальную** стадию (выявление клона с аномальным кариотипом в цитогенетических исследованиях, отсутствие клинических признаков).

2. **Развернутую** стадию (высокий бластоз – 20% и более бластов в костном мозге, угнетение нормального кроветворения, клиника полиорганная).

3. **Ремиссию полную** (в миелограмме – не более 5% бластов, в гемограмме – лейкоцитов не менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, внекостномозговые пролифераты отсутствуют) и **неполную** (гематологическое улучшение) – уменьшение процента бластных клеток в костном мозге при увеличении процента нормальных клеток, сочетающееся с улучшением состава крови.

4. **Выздоровление** (полная ремиссия на протяжении 5 лет и более).

5. **Рецидив** (появление более 5% бластных клеток в миелограмме – костномозговой или внекостномозговой, лейкоэмическая инфильтрация в любом органе).

6. **Терминальную стадию** (процесс прогрессирует, все цитостатические средства неэффективны, полное угнетение нормальных ростков кроветворения).

Клиническая картина

Клиника ОЛ зависит от:

- 1) степени угнетения нормального кроветворения;
- 2) выраженности внекостномозговых симптомов.

Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови количества зрелых клеток, развитию анемии, гранулоцитопении, лимфопении, моноцитопении и тромбоцитопении, что будет проявляться соответствующей клинической картиной. Специфических проявлений заболевания не существует.

Клинические синдромы

Уменьшение количества эритроцитов влечет за собой развитие **анемического синдрома**.

Уменьшение числа или полное исчезновение зрелых гранулоцитов приводит к развитию **иммунодефицита** и **инфекционных осложнений**. Свой вклад в патогенез инфекционных осложнений вносят также лимфопения и моноцитопения.

Тромбоцитопения обуславливает появление кровоизлияний и кровотечений, т.е. **геморрагического синдрома**.

Инттоксикационный синдром проявляется повышением температуры, потливостью, слабостью, снижением массы тела, артралгиями и миалгиями.

Гиперпластический синдром диагностируется, если имеет место инфильтрация опухолевыми клетками органов кроветворной и иммунной системы – лимфоаденопатия, гепатомегалия и спленомегалия.

Под **язвенно-некротическим синдромом** объединяют язвенно-некротическую ангину и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

В ряде случаев опухолевые клетки не нуждаются в строго необходимом для нормальных гемопоэтических клеток стромальном микроокружении. Они могут покидать костный мозг и образовывать колонии опухолевого гемопоэза в других органах и тканях (селезенке, лимфоузлах, печени, центральной нервной системе, легких, коже, слизистых оболочках). Инфильтрацию опухолевыми клетками органов и тканей относят к проявлениям **пролиферативного синдрома**, или **синдрома внекостномозговых проявлений: нейролейкемия** – это развитие лейкозной инфильтрации в оболочках и веществе головного и спинного мозга, в нервных стволах, ганглиях вегетативной нервной системы; **поражение мочеполовой системы** (лейкозная инфильтрация яичек, предстательной железы и уретры, мочевого пузыря, яичников); **поражение органов пищеварения** (лейкемическая инфильтрация пищевода, желудка, кишечника); поражение почек, легких, сердца, кожи (**лейкемиды**).

Клинические стадии

Начальная стадия клинических признаков не имеет.

Развернутая стадия может проявляться высокой температурой, ознобом, слабостью, болями в суставах, мышцах, костях, геморрагическими явлениями (петехиально-пятнистая сыпь на коже и десневые, носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения), характеризуется следующими синдромами: интоксикационным, гиперпластическим, геморрагическим, анемическим, язвенно-некротическим, инфекционным, иммунодефицитным.

Степень злокачественности опухолевых клеток при остром лейкозе с течением времени возрастает (для острых лейкозов, как и для других групп опухолей, правомочен закон опухолевой прогрессии). Поскольку опухолевые клетки при острых лейкозах, в большинстве вариантов, изначально имеют выраженный дефект созревания, то большая злокачественность часто проявляется формированием *экстрamedуллярных очагов кроветворения, увеличением пролиферативной активности и нарастанием тех клинических синдромов, которые присутствовали в развернутой стадии, а также развитием резистентности к проводимой терапии*, данные характеристики свидетельствуют о переходе заболевания в **терминальную стадию**.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

1. **Общий анализ крови:** наличие **бластов (бластемия)**, анемия, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, феномен «прова-

- ла», или «лейкемического зияния» – отсутствие промежуточных форм между бластами и зрелыми нейтрофильными гранулоцитами.
2. **Общий анализ мочи:** специфических особенностей нет, при поражении почек отмечается протеинурия, гематурия.
 3. **Биохимический анализ крови:** возможно снижение уровня общего белка, диспротеинемия, высокий подъем ЛДГ, при поражении печени – гипербилирубинемия, повышение активности ферментов, при поражении почек – увеличение содержания мочевины и креатинина.
 4. **Исследование пунктата костного мозга (миелограммы):** количество бластов составляет 20% и более от числа всех клеток. Выявляется также анаплазия бластных клеток – наличие фрагментаций, вдавлений, складчатости цитоплазмы. Угнетение нормальных эритроцитарного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.
 5. **Цитохимическое исследование пунктата костного мозга** позволяет идентифицировать вариант острого лейкоза: реакция на гликоген (патогномоничная в гранулярной форме для острого лимфобластного лейкоза), реакции на миелопероксидазу и липиды с суданом черным В (характерные для острого миелобластного лейкоза) и реакция на неспецифическую эстеразу с α -нафтилацетатом, свойственная острому монобластному лейкозу.
 6. **Иммунологические (иммунофенотипирование) и цитогенетические методы** исследования выявляют на цитоплазматической мембране кроветворных клеток различные антигены, объединяющиеся в кластеры дифференцировки (CD). Данное исследование необходимо для определения степени зрелости клеток и варианта острого лейкоза.
 7. **Трепанобиопсия крыла подвздошной кости** при остром лейкозе характеризуется появлением бластных клеток, выраженным снижением или исчезновением клеток гранулоцитарного, эритроцитарного и мегакариоцитарного ряда, костные балки атрофичны, микроокружение скудное.
 8. **Рентгенография и томография легких:** увеличение узлов средостения, поражение плевры, полиморфные тени в легочной ткани.
 9. **Ультразвуковое исследование органов брюшной полости** позволяет выявить увеличение размеров печени и селезенки, изменение эхоструктуры.
 10. **ЭКГ, эхоКГ:** уменьшение амплитуды зубца Т, признаки атриовентрикулярной блокады, расширение полостей сердца, снижение фракции выброса при развитии миокардиодистрофий.

Верификация диагноза острого лейкоза основывается лишь на обязательном гистоморфологическом подтверждении бластопа кстного мозга и цитохимической идентификации клеточного варианта острого лейкоза.

Примеры формулировки диагноза:

1. Острый миелобластный лейкоз (первая атака), осложненный геморрагическим синдромом вследствие тромбоцитопении, язвенно-некротическим поражением слизистой полости рта, развернутая стадия.
2. Острый лимфобластный лейкоз, первый рецидив. Нейролейкемия, увеличение медиастинальных лимфоузлов.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика гемобластозов

Признак	Лейкозы	
	острые	хронические
Субстрат заболевания	Бластные клетки в большом количестве в костном мозге	Созревающие и зрелые клетки V и VI функ. кл.
Быстрота нарастания клинической картины	В течение нескольких недель	В течение нескольких месяцев

Лечение

Установление диагноза ОЛ требует **немедленной** активной цитостатической терапии, только по специальным программам.

Терапия ОЛ преследует следующие **цели**:

- 1) максимальное подавление пролиферации бластных клеток;
- 2) профилактика и лечение осложнений лейкоза (инфекции, геморрагического синдрома, цитопенического синдрома и др.);
- 3) поддержание нормального кроветворения.

Основными этапами терапии являются:

1. Индукция ремиссии, которая заключается в проведении курсовой цитостатической химиотерапии по стандартизованным программам, составленным в соответствии с вариантом лейкоза.
2. Консолидация ремиссии, которая проводится в период становления ремиссии.
3. Профилактика нейролейкоза.
4. Длительная поддерживающая терапия.

Характеристика основных цитостатических препаратов

Цитозар (цитарабин) – структурный аналог цитидина и деоксицитидина, относится к группе антиметаболитов. Механизм действия связан с ингибированием ДНК-полимеразы и включением цитарабина в ДНК и РНК. Через 24 часа после внутривенного введения 80% препарата экскретируется почками в виде неактивного метаболита уридина арабинозида. Официальный препарат – цитозар («UpJohn-Farmacia», США).

Даунорубицин – антрациклиновый антибиотик, цитотоксичен. Механизм действия связан с непосредственным включением в молекулу ДНК, с ингибированием топоизомеразы-2 и образованием свободных радика-

лов, что ведет к фрагментации ДНК. Выводится на 25% почками и на 40% желчью без повторного всасывания в кишечнике. Официальный препарат – даунорубицин («UpJohn-Farmacia», США), рубомицин («Ферейн», РФ).

6-меркаптопурин (пуринетол) – тиоловое производное гипоксантина. Механизм действия связан с ингибированием ДНК и РНК в клетке, действует на G1- и S-фазы клеточного цикла. Выводится почками (около 7%). Выпускается в таблетках по 0,05 г (50 мг).

Применение при лечении сочетания цитостатических препаратов позволяет достигать более выраженного и стойкого эффекта, благодаря различным механизмам действия на разные фазы митотического цикла бластных клеток.

Побочными эффектами цитостатических препаратов нередко являются тошнота, рвота, стоматит, гепатит, миокардиодистрофия, нейропатия, лихорадка, аллергические реакции, угнетение костномозгового кроветворения.

Терапия острого миелоидного лейкоза

Индукция ремиссии (2 курса): по схеме «7 + 3» цитозар в течение 7 дней внутривенно в дозе 100 мг/м² 2 раза в сут. в сочетании с даунорубицином в течение первых 3 дней курса в дозе 60 мг/м²/сут.

Консолидация ремиссии (2 курса): по схеме «7 + 3» цитозар в течение 7 дней внутривенно в дозе 100 мг/м² 2 раза в сут. в сочетании с даунорубицином в течение первых 3 дней курса в дозе 45 мг/м²/сутки.

Поддерживающая терапия: по схеме «7 + 3т» цитозар в тех же дозах в сочетании с 6-меркаптопурином в течение 3 дней с интервалом в 6 недель в течение года.

Терапия острого промиелоцитарного лейкоза

Индукция ремиссии: по схеме «7 + 3» цитозар внутривенно капельно 100 мг/м²/сут. два раза в день 7 дней; даунорубицин 60 мг/м²/сут. в течение 3 дней внутривенно капельно; третиноин (АТРА) 45 мг/м²/сут. перорально в течение первых 3 дней.

Консолидация ремиссии (2 курса): по схеме «7 + 3» цитозар в течение 7 дней внутривенно в дозе 100 мг/м² 2 раза в сут. в сочетании с даунорубицином в течение первых 3 дней курса в дозе 60 мг/м² 2 раза в сут. внутривенно.

Поддерживающая терапия: курсы проводят с интервалами в 4-5 недель по схемам «5+2» (цитозар + 6-меркаптопурин), «5+Ц» (цитозар + циклофосфан) в течение 2 лет.

Одним из решающих открытий в области гематологии за последние 15 лет стало обнаружение дифференцирующего воздействия на бластные клетки при остром промиелоцитарном лейкозе дериватов ретиное-

вой кислоты – 13-цис-ретиноевой, ол-транс-ретиноевой (весаноид, ATRA). Было доказано, что сочетанное использование третиноина (ATRA) и цитостатиков приносит очень хорошие результаты в терапии острого промиелоцитарного лейкоза.

Терапия острого лимфобластного и недифференцируемого лейкоза

8-недельная 2-фазная программа (57 дней):

Индукция ремиссии: 1 фаза (4 недели): винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно струйно в дни: 1, 8, 15, 22-й; преднизолон 60 мг/м^2 перорально ежедневно (отменяется через неделю после последнего введения винкристина); L-аспарагиназа 6000 ед/м^2 внутривенно в течение 14 дней с 15-го по 28-й день, рубомицин 45 мг/м^2 внутривенно 1 раз в неделю в 1, 8, 15, 22-й дни.

2 фаза (4 недели): циклофосфан 680 мг/м^2 внутривенно на 29, 43, 57-й дни; цитозар $75 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ внутривенно 4 дня каждой из 4 недель: 31–34, 38–41, 45–48, 52–55 дни; 6-меркаптопурин 60 мг/м^2 в табл. ежедневно с 29-го по 57-й день (28 дней).

Консолидация ремиссии (2-фазная, 42 дня):

1 фаза: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1, 8, 15, 22-й дни; дексаметазон 10 мг/м^2 в табл. с 1-го по 28-й дни; адриабластин 25 мг/м^2 внутривенно 1, 8, 15, 22-й дни.

2 фаза: циклофосфан 600 мг/м^2 внутривенно на 29-й день; цитозар 75 мг/м^2 подкожно на 31–34, 38–41 дни; 6-меркаптопурин – 60 мг/м^2 в табл. с 29-го по 42-й дни.

Поддерживающая терапия в фазу ремиссии (начинается через неделю после 2 фазы индукции): 6-меркаптопурин 60 мг/м^2 перорально ежедневно, метотрексат 20 мг/м^2 перорально 1 раз в неделю.

Профилактика нейролейкемии

Профилактика нейролейкемии проводится после курса консолидации по общим правилам.

Профилактика нейролейкемии осуществляется только при миеломнобластном (M4) и монобластном (M5) лейкозе, при всех формах ОМЛ при лейкоцитозе свыше $50 \times 10^9/\text{л}$, лимфобластном лейкозе.

Первая диагностическая пункция с введением метотрексата производится до индукционного курса или в первые дни его проведения до развития цитопении.

Все последующие пункции производятся с введением трех препаратов. Препараты вводятся в разных шприцах. Общий объем вводимой жидкости должен составлять 10–12 мл. Для разведения используется дистиллированная вода. Метотрексат вводится в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$, максимальная доза препарата – 15 мг. Приблизительно объем вводимой жидкости

с метотрексатом составляет 6 мл (при его введении следует дополнительно набрать из спинномозгового канала 2-3 мл жидкости, чтобы его концентрация была 1,5 мг/мл), с цитозин-арабинозидом – 3 мл (доза препарата 20 мг/м²), преднизолоном – 3 мл (доза препарата 30 мг) или дексаметазоном – 3 мл (в дозе 4 мг). Объем спинномозговой жидкости, которая берется для исследования, составляет ½ объема вводимых растворов.

При лечении острых лейкозов необходимо быть готовым к купированию синдрома инфекционных осложнений, геморрагического синдрома, тяжелой анемии и интоксикации.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – это заболевание опухолевой природы клонового генеза, при котором опухоль развивается из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, субстратом являются созревающие и зрелые гранулоциты, в основном нейтрофилы, несущие приобретенную генную аномалию – филадельфийскую хромосому (Ph).

Филадельфийская хромосома (Ph) образуется вследствие обмена генетическим материалом между хромосомами 9 и 22, что приводит к образованию слитного гена BCR-ABL и белка p210, играющего ведущую роль в патогенезе хронического миелолейкоза.

Клиническая картина

Течение хронического миелолейкоза носит прогрессирующий характер. Начало заболевания в большинстве случаев протекает бессимптомно. **Жалобы** на слабость, боли в левом подреберье, обусловленные спленомегалией, потливость, иногда субфебрильную температуру появляются лишь при развернутой картине заболевания. У 20–25% больных заболевание обнаруживается случайно при выполнении **гемограммы**, когда отчетливые клинические признаки еще отсутствуют. При этом чаще всего обнаруживается лейкоцитоз (число клеток более $100 \times 10^9/\text{л}$) с характерными изменениями в формуле крови: количество миелоцитов и нейтрофилов превышает количество метамиелоцитов, часто увеличено количество базофилов и эозинофилов. Нередки умеренная анемия и тромбоцитоз. При **биохимическом исследовании** выявляется снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов. В **пунктате костного мозга** обнаруживается трехростковая гиперплазия, преимущественно гранулоцитарного ростка с преобладанием созревающих и зрелых форм (развернутая стадия), значительное увеличение бластных форм при терминальной стадии (бластный криз). **Морфологическое и цитогенетическое исследование** пунктата костного мозга

(обнаружение филадельфийской хромосомы) позволяет подтвердить диагноз хронического миелолейкоза и провести дифференциальную диагностику.

Заболевание закономерно проходит **три фазы**:

1. **В хронической фазе** симптомы отсутствуют или единичны: селезенка выступает на 5 см и более из-под реберной дуги, в гемограмме умеренная анемия (уровень гемоглобина 100 г/л и более, число лейкоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$, метамиелоцитов, базофилов, эозинофилов – 4%).
2. **Фаза акселерации** характеризуется появлением признаков прогрессирования лейкоза: увеличение размеров селезенки более чем на 10 см, нарастание лейкоцитоза, доля базофилов в крови составляет 20% и более, тромбоцитопения (число клеток менее $100 \times 10^9/\text{л}$), наличие в периферической крови или костном мозге бластных клеток (до 10–29%), дополнительные хромосомные аномалии – трисомия 8-й пары и др.
3. **Терминальная фаза** (злокачественная), или **бластный криз**, диагностируется при наличии в периферической крови или костном мозге более 30% бластных клеток или при появлении экстрамедуллярных очагов кроветворения.

Диагностические критерии

Обнаружение Ph-хромосомы (филадельфийской) в гранулоцитах, моноцитах, эритроцитах и мегакариоцитах при цитогенетическом исследовании пунктата костного мозга – **достоверный** критерий в 95% случаев.

Вероятные критерии включают совокупность клинических данных и изменений со стороны кроветворения с учетом данных гемограммы, миелограммы, трепанобиопсии:

- нарастающий лейкоцитоз с резким сдвигом в лейкоформуле до миелоцитов и промиелоцитов;
- в пунктате костного мозга – трехростковая гиперплазия преимущественно гранулоцитарного роста с преобладанием созревающих и зрелых форм (развернутая клиническая стадия), значительное увеличение бластных форм при терминальной стадии (бластный криз);
- спленомегалия, часто резковыраженная;
- анемия и тромбоцитопения с геморрагическим синдромом в терминальной стадии.

Примеры формулировки диагноза:

1. Хронический миелолейкоз, фаза акселерации, Ph+, выраженная спленомегалия.
2. Хронический миелолейкоз, терминальная стадия (бластный криз), Ph+, анемия тяжелой степени, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом на коже и слизистых.

Лечение

В настоящее время основным направлением в лечении больных хроническим миелолейкозом является максимальное подавление патологического клона клеток, содержащих Ph-хромосому. В связи с этим эффективность лечения должна оцениваться не только по нормализации показателей периферической крови, но и по степени подавления Ph-клона клеток в костном мозге. Этим свойством обладают препараты из группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК): иматиниба мезилат (гливек), нилотиниб (тасигна), дазатиниб (спрайсел).

Гливек (иматиниба мезилат) является новым, наиболее эффективным препаратом, который стал стандартом в лечении ХМЛ. Механизм действия заключается в блокировании активности белка p210 – BCR-ABL-тирозинкиназы, что приводит к индукции апоптоза в клетках, содержащих BCR-ABL-тирозинкиназу, и их гибели, следовательно подавлению Ph-клона.

Дозы гливека: в хронической фазе – 400 мг/сут.; в фазе акселерации и бластного криза – 600–800 мг/сут.

Препарат имеет хорошую переносимость и обеспечивает улучшение гематологических и цитогенетических показателей на всех стадиях заболевания, в том числе в фазе акселерации и бластного криза.

Альтернативными препаратами являются нилотиниб (тасигна), дазатиниб (спрайсел).

В лечении хронического миелолейкоза также используют: интерферонотерапию, химиотерапию (цитозар/гидреа), а также аллогенную трансплантацию костного мозга.

Химиотерапия: гидроксимочевина (гидреа, литалир) в виде капсул по 500 мг перорально, доза препарата определяется с учетом массы тела больного и количества лейкоцитов в периферической крови. Препарат обеспечивает улучшение клеточного состава крови в 70–80% случаев в фазе акселерации, однако подавления злокачественного Ph-клона с его помощью достичь не удастся.

Интерферонотерапия: интерфероны ($ИФ_{\alpha}$) – клеточные гликопротеины, обладающие антипролиферативным, антивирусным и иммунорегулирующим действием. $ИФ_{\alpha}$ – первый нецитостатический препарат, вызывающий выраженное подавление Ph-клона при хроническом миелолейкозе и восстановление нормального костномозгового кроветворения.

Наиболее часто используемые в широкой практике – интрон А (рекомбинантный $ИФ_{\alpha}$, «Шеринг-Плау», США); реаферон (Россия). Интерферонотерапия проводится постоянно с индивидуальным подбором дозы.

Возможна комбинация $ИФ_{\alpha}$ с гидроксимочевинной.

Прогноз у пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации относительно благоприятный, особенно на фоне терапии ИТК (выживаемость составляет в среднем 15 лет). При бластном кризе прогноз за последние 30 лет не изменился и остается плохим (выживаемость – 6–8 месяцев).

ЭРИТРЕМИЯ (истинная полицитемия, болезнь Вакеза)

Эритремия (ЭР) – хронический лейкоз с поражением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, сохранившей способность дифференцироваться по красному ростку.

Клиническая картина

Заболевание начинается постепенно. Основные клинические симптомы: покраснение кожных покровов (плетора), слабость, тяжесть в голове, спленомегалия, артериальная гипертензия, кожный зуд после умывания, мытья, некрозы пальцев, тромбозы артерий верхних и нижних конечностей, тромбофлебит, инсульт, инфаркт миокарда, эритромелалгия – острая жгучая боль в кончиках пальцев и их покраснение.

Клинические стадии

1 стадия (начальная). Продолжительность ее – 5 лет и более. Характеризуется умеренной плеторой. Селезенка не увеличена, возможны сосудистые осложнения.

В общем анализе крови – умеренный эритроцитоз.

В костном мозге – панмиелоз.

2А стадия (эритремическая). Продолжительность – 10–15 лет и более. Характеризуется выраженной плеторой. Наблюдается артериальная гипертензия, тромбозы артериальных и венозных стволов. Селезенка не увеличена.

В общем анализе крови – эритроцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, увеличение числа базофилов.

В костном мозге – тотальная трехростковая гиперплазия с выраженным мегакариоцитозом, возможен коллагеновый миелофиброз.

2В стадия (эритремическая с миелоидной метаплазией селезенки). Характеризуется теми же изменениями, что и 2А стадия, но более выраженными. Происходит истощение больного, присоединяются рецидивирующие тромботические осложнения и кровоточивость, спленомегалия.

3 стадия (анемическая). Характеризуется уменьшением выраженности плеторического синдрома, увеличением селезенки, развитием гематологических осложнений (геморрагических, анемических, инфекционных).

В общем анализе крови – снижение числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов (панцитопения).

В костном мозге развивается выраженный миелофиброз.

Критерии диагностики

Категория А

1. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов: для мужчин более 36 мл/кг, для женщин более 32 мл/кг.
2. Нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%).
3. Спленомегалия.

Категория В

1. Лейкоцитоз более 12×10^9 /л (при отсутствии инфекций и интоксикаций).
2. Тромбоцитоз более 400×10^9 /л (при отсутствии кровотечений).
3. Увеличение содержания щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекций и интоксикаций).
4. Увеличение способности сыворотки крови связывать витамин В₁₂ (более 220 пг/мл).

Диагноз достоверен при любых 2 положительных признаках категории А и В или всех 3 признаках категории А.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз миелопролиферативных состояний складывается из оценки клинической картины заболевания и данных, полученных при исследовании общего анализа крови и костного мозга (табл. 2).

Таблица 2

Дифференциальная диагностика миелопролиферативных заболеваний

Нозологическая форма	Клиническая картина (синдромы)	Показатели гемограммы	Признаки миелограммы трепанобиопсии
Хронический миелолейкоз	Интоксикационный, анемический, спленомегалия умеренная, инфекционный	Лейкоцитоз более 50×10^9 /л за счет нейтрофилов, базофильно-эозинофильная ассоциация, анемия	Увеличение количества клеток гранулоцитарного ряда: метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов
Сублейкемический миелоз	Спленомегалия значительная с болевым синдромом, анемический	Уровень лейкоцитоза ниже, чем при ХМЛ, меньше левый сдвиг	Увеличение количества клеток гранулоцитарного ряда с выраженным миелофиброзом
Эритремия	Плеторический, тромботический, спленомегалия	Эритроцитоз, лейкоцитоз более 10×10^9 /л, тромбоцитоз	Трехростковая гиперплазия

Лечение

1. Кровопускание (эритроцитаферез) применяют для коррекции плевротического синдрома, основные показания: эритремия доброкачественного течения, репродуктивный возраст больного, рецидивы эритремии после цитостатической терапии со снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Кровопускания назначают в объеме 500 мл с частотой 1 раз в 2 дня в стационаре и 1 раз в 3 дня при амбулаторном лечении.

2. Дезагреганты (плавикс, тиклид, пентоксифилин) в сочетании с низкими дозами аспирина (40–80 мг/сут.) для коррекции тромботических осложнений и эритромелалгии.

3. Цитостатическая терапия показана при эритремии с лейкоцитозом, тромбоцитозом, спленомегалией, кожным зудом, сохраняющимся на фоне кровопусканий, висцеральными и сосудистыми осложнениями.

Основной препарат – гидроксимочевина (гидреа), который назначают внутрь в дозе 30 мг/кг/сут. в течение 1 недели, затем в поддерживающей дозе 15 мг/кг/сут. до тех пор, пока число лейкоцитов не снизится до $3,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов – до $100 \times 10^9/\text{л}$.

4. Интерферонотерапия (интерферон в дозе от 3 до 5 млн МЕ 3 раза в неделю) в сочетании с приемом гидроксимочевины.

5. Аллопуринол в дозе 0,3–1,0 г/сут. для коррекции уратового диатеза.

Прогноз при эритремии относительно благоприятный при своевременной и правильной коррекции основных клинических проявлений и показателей гемограммы и миелограммы.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это неопластический процесс, первично возникающий в костном мозге в результате опухолевой трансформации клетки-предшественницы лимфопоэза. Морфологическим субстратом заболевания являются морфологически зрелые лимфоциты. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом в периферической крови и миелограмме, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов и селезенки.

Патогенез

ХЛЛ относится к медленно прогрессирующим опухолям. Постепенно колонизируя костный мозг, опухоль вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, что со временем приводит к недостаточности костномозгового кроветворения. Увеличение лимфатических узлов при ХЛЛ обычно происходит медленно, но со временем их увеличение может приводить к сдавлению близлежащих органов и нарушению их функциониро-

ванию. Увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени обусловлено разрастанием зрелых лимфоцитов, принадлежащих к малой субпопуляции CD5+ и CD19+. Кроме того, при ХЛЛ нередко наблюдаются аутоиммунные цитопении (анемии, тромбоцитопении, реже – глубокие гранулоцитопении), связанные с образованием антител к кроветворным клеткам.

Клиническая картина

На протяжении нескольких лет заболевание может протекать бессимптомно. Лишь выявление лимфоцитоза при исследовании клеточного состава периферической крови может привлечь внимание врача. Клиника ХЛЛ разнообразна, зависит от стадии заболевания и длительности течения процесса.

Лимфатические узлы увеличиваются постепенно. Обычно в первую очередь увеличиваются шейные и аксиллярные лимфоузлы. В последующем процесс может распространиться практически на любую группу лимфоузлов.

По мере увеличения опухолевой массы возникают общие для многих неоплазий неспецифические явления: *слабость, быстрая утомляемость, снижение массы тела, потливость*. Нередко у больных ХЛЛ имеется «лимфопролиферативная триада»: немотивированный кожный зуд, повышенная потливость, плохая переносимость укусов кровососущих насекомых.

Больные ХЛЛ имеют повышенную восприимчивость к инфекции. *Инфекционные осложнения* являются одним из основных факторов, ухудшающих качество жизни больных, а зачастую именно инфекционные осложнения лимитируют продолжительность жизни больных ХЛЛ. Бактериальные агенты чаще всего поражают дыхательную систему и мочевыводящие пути. Для ХЛЛ, так же как и для других В-клеточных злокачественных опухолей, характерно присоединение инфекции, вызванной *вирусами герпеса*. Достаточно часто это сопровождается выраженным болевым синдромом.

Дефект противоопухолевого иммунитета у больных ХЛЛ является причиной повышенной опасности развития второй опухоли. Поэтому их диспансеризация требует специальных мер по предотвращению появления дополнительных неоплазий.

В течении ХЛЛ выделяют **три стадии** (Binet et al., 1981), которые обозначаются буквами А, В и С.

А. Анемия и тромбоцитопения отсутствуют (уровень гемоглобина равен 100 г/л или более; количество тромбоцитов равно $100,0 \times 10^9$ /л или более). Процесс захватывает 1–2 из 5 зон: печень, селезенка, шея, подмышечные впадины, пах. Одностороннее или двухстороннее увеличение лимфатических узлов в любой из 3 последних зон считается распространением процесса в пределах одной зоны. Медиана выживаемости – как в популяции.

В. Анемия и тромбоцитопения отсутствуют. Процесс распространяется на три и более зоны. Выживаемость в среднем – 7 лет.

С. Анемия (уровень гемоглобина ниже 100 г/л) и/или тромбоцитопения (число клеток менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$) независимо от распространения процесса по зонам. Выживаемость в среднем – 2 года.

Часто в практике используют **клинические стадии ХЛЛ**: начальную, развернутую, терминальную.

Начальная стадия: лейкоцитоз не превышает $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, признаков интоксикации нет, показатели красной крови, гранулоцитов, тромбоцитов либо нормальные, либо не требуют по клинической картине медикаментозного вмешательства, катаральные заболевания не учащены. В этой стадии противоопухолевая терапия не нужна.

Развернутая стадия: лейкоцитоз (вне связи с инфекцией) превышает $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ и нарастает помесечно, появляется повышенная утомляемость, слабость, потливость, снижается работоспособность, уменьшается масса тела, появляются цитолитические кризы, нарастает опухолевая масса, появляются рецидивирующие инфекции.

Терминальная стадия: характеризуется либо саркомным ростом, чаще в одной из групп лимфоузлов, либо появлением бластоза в периферической крови и костном мозге и резким угнетением нормальных ростков кроветворения, развитием кахексии, снижением уровня нормальных иммуноглобулинов, повышенной восприимчивостью к инфекциям.

Формы

А.И. Воробьев (1985) выделяет следующие формы ХЛЛ:

1. Доброкачественная.
2. Прогрессирующая.
3. Абдоминальная.
4. Селезеночная.
5. Опухолевая.
6. Костномозговая.
7. Пролимфоцитарная.
8. Волосатоклеточная.
9. Т-клеточная.

Диагностические критерии

1. Количество лейкоцитов в периферической крови равно $15,0 \times 10^9/\text{л}$ или более с абсолютным лимфоцитозом, на более поздних этапах заболевания появляется нормохромная анемия и/или тромбоцитопения, наличие теней Боткина – Гумпрехта (достоверный критерий).

2. Количество лимфоцитов в костном мозге составляет 40% или более (достоверный критерий).

3. В трепанобиоптате гистологически выявляется диффузная лимфатическая инфильтрация, объем жировой ткани резко уменьшен (вероятный критерий).

4. Совокупность клинических симптомов – генерализованная лимфоаденопатия, спленомегалия, частые инфекционные осложнения (иммунодефицит), вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения (вероятные критерии).

Разграничение В- и Т-вариантов ХЛЛ возможно на основании данных *иммунофенотипирования* опухолевых клеток или данных реаранжировки генов иммуноглобулинов и генов рецепторов Т-клеток.

Примеры формулировки диагноза:

1. Хронический лимфолейкоз, прогрессирующая форма, развернутая стадия, симптоматическая аутоиммунная гемолитическая анемия.
2. Хронический лимфолейкоз, волосатоклеточная форма, III стадия, спленомегалия, анемия, выраженная тромбоцитопения с геморрагическим синдромом.

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто приходится дифференцировать ХЛЛ от других зрелоклеточных лимфопролиферативных заболеваний (лимфом) с лейкемизацией, метастатическим поражением лимфоузлов, болезни Ходжкина и др. При отсутствии лейкемизации костный мозг у больных лимфомой интактен и не отличается по клеточному составу от нормального. В ряде случаев у больных зрелоклеточной лимфомой в костном мозге может наблюдаться реактивный лимфоцитоз, однако последний не достигает диагностического уровня ХЛЛ. В сложных случаях гистологическое исследование костного мозга позволяет выявить характер роста опухолевых клеток в костном мозге, присущий только ХЛЛ и не встречающийся при лимфомах.

Основным мероприятием в дифференциальной диагностике данных состояний является морфологическое исследование костного мозга и лимфатических узлов.

Как уже отмечалось, зачастую первое представление о ХЛЛ складывается на основании случайно выполненного исследования состава периферической крови. Также часто отправной точкой для диагностического поиска является обнаружение увеличенных лимфатических узлов. Упрощает диагностику наличие сочетания лимфоаденопатии с лимфоцитозом периферической крови. Морфологическое исследование костного мозга решает диагностическую задачу.

Лечение

Лечение больных ХЛЛ будет непосредственно зависеть от стадии заболевания.

На стадии А больные не нуждаются в проведении специальной химиотерапии. В этот период, как правило, проводится профилактика и лечение инфекционных осложнений и другая симптоматическая терапия.

Показанием к началу химиотерапии является переход заболевания в стадию В или наступление любого из следующих событий:

1. Признаки недостаточности костного мозга – анемия, нейтропения или тромбоцитопения.

2. Развитие аутоиммунной гемолитической анемии или аутоиммунной тромбоцитопении.

3. Наличие спленомегалии, вызывающей клиническую симптоматику или сопровождающуюся гиперспленизмом.

4. Симптомы поражения лимфатических узлов, кожи или других тканей.

Обычно в этот период при сравнительно быстром росте числа лейкоцитов на фоне умеренной лимфоаденопатии используется монотерапия **хлорбутином** (лейкераном) в дозе 0,1–0,2 мг/кг ежедневно (рациональное снижение уровня лейкоцитов до $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$). Следует учесть, что доза и кратность приема препарата часто зависит от индивидуальных особенностей больного.

При выраженной лимфоаденопатии на фоне умеренного лейкоцитоза назначается **циклофосфан** в дозе 200–400 мг перорально 1 раз в день. Присоединение **глюкокортикоидов** целесообразно в случае развития аутоиммунных процессов.

На стадии С проводится полихимиотерапия, включающая комбинацию, как правило, трех препаратов – циклофосфана, винкристина и преднизолона (схема «СОР», «СНОР»).

В последнее время появление нового химиопрепарата – **флударабина фосфата (флудара)** внесло существенные коррективы в тактику лечения ХЛЛ, так как он в определенном проценте случаев позволяет добиться полной или частичной ремиссии. Флудар назначают в дозе 40 мг/м^2 в течение 5 дней, через каждые 28 дней, всего 6 курсов.

Для лечения ХЛЛ используются моноклональные антитела: **мабтера (ритуксимаб** – химерные антитела против поверхностного В-клеточного антигена CD 20) и **кэмпас (алемтузумаб** – моноклональные антитела против клеточного антигена CD 52, расположенного на В- и Т-лимфоцитах).

Прогноз

ХЛЛ является достаточно медленно текущим заболеванием. Продолжительность жизни больных может варьировать от 1–2 лет до нескольких десятков (в среднем – около 10 лет).

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого – Калера) (ММ) – злокачественная опухоль В-лимфоцитов, возникающая на уровне пре-В-клеточных стадий моноклонального развития и сохраняющих способность к дифференцировке до конечной стадии – плазмочита. Характерной особенностью плазмоклеточной опухоли является секреция патологическими клетками парапротеинов (патологических иммуноглобулинов).

Классификация

I. Клинико-анатомическая классификация, основанная на данных рентгенологического исследования, МРТ и КТ скелета, морфологического анализа пунктатов и трепанатов костей, позволяет выделить следующие **формы**:

- диффузно-очаговая (в 60% случаев);
- диффузная (24%);
- множественно-очаговая (15%);
- склерозирующая (менее 1%);
- преимущественно висцеральная (менее 0,5%).

II. В зависимости от класса секретируемого иммуноглобулина, определяемого в сыворотке и моче, множественная миелома классифицируется на **иммунохимические варианты**: G, A, D, E, миелома Бенс-Джонса (болезнь легких цепей), миелома несекретирующая, диклональные миеломы, тип M (редко).

III. В зависимости от величины опухолевой массы выделяют **клинические стадии ММ** (по Durie B.G.M., Salmon S.E., 1975) (табл. 3).

Таблица 3

Диагностика клинической стадии ММ

Стадия	Критерии	Опухолевая масса, кг/м ²
I ст. (начальная)	Совокупность признаков: <ul style="list-style-type: none">• уровень Hb > 100 г/л,• нормальный уровень Ca в сыворотке,• отсутствие остеолита или солитарный костный очаг,• низкий уровень М-компонента: Ig G < 50 г/л, Ig A < 30 г/л. Уровень белка Бенс-Джонса в моче < 4 г/сут.	До 0,6 (низкая)
II ст. (развернутая)	Показатели средние между I и II стадиями	0,6 – 1,2 (средняя)

Стадия	Критерии	Опухолевая масса, кг/м ²
III ст. (терминальная)	Один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • уровень Hb < 85 г/л, • уровень Са сыворотки выше нормы, • выраженный остеодеструктивный процесс, • высокий уровень М-компонента: Ig G > 70 г/л, Ig A > 50 г/л. Уровень белка Бенс-Джонса в моче > 12 г/сут.	Более 1,2 (высокая)

Дополнительный признак для всех стадий, определяющий подстадию:

А – нормальная функция почек без лабораторно-клинических признаков ХПН (нормальный уровень креатинина сыворотки);

В – с нарушением функции почек (уровень креатинина сыворотки выше 180 мкмоль/л).

Клиническая картина

1. Поражение скелета:

- деструктивные процессы в плоских костях, позвоночнике, своде черепа; проксимальные отделы трубчатых костей (плечо, бедро); дистальные отделы конечностей и кости лицевого черепа поражаются редко;
- классическая триада Калера – боли, опухоли, переломы;
- синдром сдавления спинного мозга.

2. Висцеральные поражения (встречаются редко):

- гепато- и спленомегалия;
- поражение опухолевыми плазмноклеточными инфильтратами любых органов и систем.

3. Поражение почек:

- миеломная нефропатия с развитием ХПН – наиболее частое и серьезное проявления парапротеинемии;
- протеинурия – за счет белка Бенс-Джонса;
- возможно развитие ОПН при падении АД и дегидратации (боль, рвота, острая инфекция).

4. **Амилоидоз** – поражение органов, богатых коллагеном: адвентиция сосудов, мышц (сердце, язык), дермы, сухожилий и суставов, нервов.

5. **Синдром NAMIDD** – неамилоидное отложение в тканях моноклональных L- и H-цепей или целых молекул Ig (иммуногистологическое исследование биоптатов).

6. **Иммунодефицит** (резкое снижение уровня нормальных Ig) и **синдром недостаточности антител** (повышенная склонность к бактериальным инфекциям дыхательных, мочевыводящих путей и носоглотки).

7. Синдром повышенной вязкости:

- кровоточивость слизистых оболочек,
- геморрагическая ретинопатия, расширение вен сетчатки,
- нарушение периферического кровотока вплоть до развития изъязвлений и гангрены дистальных отделов конечностей,
- парестезии,
- синдром Рейно.

8. Периферическая нейропатия.

9. Гиперкальциемия:

- потеря аппетита, тошнота, рвота, запоры, полиурия,
- сонливость, гипотония,
- мышечная слабость, судороги, спутанность сознания, кома.

10. Патология гемостаза.

11. Состав крови (анемия нормохромная, увеличение СОЭ, нейтрофилез с умеренным левым сдвигом в формуле, абсолютный моноцитоз, может быть панцитопения).

Критерии диагностики

А. Достоверные:

1. Плазмноклеточная инфильтрация костного мозга (плазмоцитов более 10%).
2. Моноклональная глобулинопатия (сывороточный М-компонент и/или белок Бенс-Джонса в моче), доказанная методами иммунохимического анализа сывороточных и мочевых Ig с использованием метода иммунофиксации.

Б. Вероятные:

1. Остеодеструкции в плоских костях, патологические переломы.
2. Гиперпротеинемия выше 85 г/л.
3. Стойкая протеинурия (положительная проба на белок Бенс-Джонса).
4. Гиперкальциемия выше 2,74 ммоль/л.

Для постановки диагноза ММ необходимо обязательное сочетание **двух достоверных критериев.**

Программа обследования больных

1. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов.
2. Общий анализ мочи.
3. Определение общего белка сыворотки крови.
4. Электрофорез сывороточных белков и определение содержания белка в М-компоненте.
5. Исследование уровней креатинина, мочевой кислоты, кальция сыворотки крови, билирубина, холестерина, трансаминаз, ЛДГ, щелочной фосфатазы, СРБ.
6. При наличии протеинурии – определение суточной потери белка с мочой.

7. Электрофорез белков концентрированной мочи.
8. Рентгенография всех костей скелета, кроме дистальных отделов конечностей.
9. МРТ позвоночника и пораженных костей скелета.

Примеры формулировки диагноза

1. Множественная миелома, тип G₁, II-A стадия, остеопороз и остеодеструкции тел IV-V шейных позвонков с компрессионным синдромом.
2. Множественная миелома, тип A₁, III-B стадия с множественными остеодеструктивными поражениями костей черепа, ребер, позвоночника и таза с патологическими переломами тел IV-V поясничных позвонков, компрессией спинного мозга. Анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, миеломная нефропатия, ХПН III ст.

Дифференциальная диагностика

Следует иметь в виду, что плазмодитоз в сочетании с парапротеинемией и оссалгическим синдромом наблюдается при многих патологических процессах, а именно при моноклональных гаммапатиях, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, первичном амилоидозе, пояснично-крестцовом радикулите, остеохондрозе с корешковым синдромом, спондилолистезе, некоторых эндокринных патологиях (гиперпаратиреозе, гиперкортицизме, сахарном диабете, гипопитуитаризме), болезни Педжета, заболеваниях печени (хроническом гепатите, циррозе печени). При верификации диагноза ММ в первую очередь следует ориентироваться на результаты пункции грудины, данных электрофореза сыворотки крови и/или мочи и рентгенографии костей скелета (в первую очередь плоских) (табл. 4).

Лечение

ММ отличается крайним разнообразием форм и вариантов, каждый из которых имеет свои клинические проявления и требует особого терапевтического подхода.

Современная терапия ММ включает назначение цитостатических средств (химиопрепараты, лучевое лечение), кортикостероидов и анаболических гормонов, ортопедические приемы и хирургические восстановительные операции, лечебную физкультуру.

Химиотерапия – основной метод лечения ММ, с ее помощью у 50–80% пациентов возможно получить стойкую ремиссию.

Выбор схем и программ химиотерапии зависит от исходных прогностических признаков, предшествующего лечения и его результатов, периода заболевания, наличия инфекционных осложнений и сопутствующих заболеваний.

**Дифференциально-диагностические критерии заболеваний,
проявляющихся плазмцитозом с парапротеинемией**

Диагноз	Состояние костного мозга	Иммуноглобулины сыворотки крови	Изменение костной структуры	Анемия, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия	Лимфоаденопатия	ХПН
Множественная миелома	Плазмцитов более 10%, угнетение нормальных ростков кроветворения	Моноклональная секреция IgG, IgA, IgM, IgE	Остеопороз, остеодеструкция	Характерна анемия	Чаще нет	Часто
Макроглобулинемия Вальденстрема	Много лимфоцитов, плазмцитов менее 10%, угнетение нормального кроветворения	Повышен уровень IgM, остальных – снижен	Остеопороз, остеодеструкция	Характерны	Часто	Редко
Болезнь тяжелых цепей	Много лимфоцитов, плазмцитов, угнетение нормального кроветворения	Повышено содержание тяжелых цепей, снижена продукция моноклональных Ig	Не бывает	Характерны	Часто	Иногда
Первичный амилоидоз	Повышение содержания плазмцитов	Не изменены, повышена продукция легких цепей	Не бывает	Возможны	Не бывает	Иногда
Моноклональная неясная гаммапатия	Плазмцитов менее 10%, нормальный гемопоз не угнетен	Не изменен	Не бывает	Не бывает	Не бывает	Не бывает
Злокачественные опухоли с метастазами в костный мозг	Пласты опухолевых клеток	Не изменен	Остеопороз, остеодеструкция	Возможны	Возможна	Возможна

Чаще всего применяется **схема МР (алкеран с преднизолоном)**:

– алкеран (мелфалан) – 1 мг/кг массы тела за 4 дня;

– преднизолон – 1 мг/кг массы тела в день внутрь в течение 4 дней, затем постепенное снижение дозы до отмены к 9-му дню.

Схемы **полихимиотерапии (M2, СВМР, VAD и другие)** показаны при быстро прогрессирующих ММ с признаками плохого прогноза и вторичной резистентности к протоколу МР.

Последние годы в лечении больных ММ используют препарат **велкейд (бортезомиб)**, который ингибирует активность 26S-протеасомы, играет решающую роль в регуляции клеточного роста миеломных клеток и увеличивает явление апоптоза этих клеток. Рекомендуемая доза велкейда – 1,3 мг/м², вводится внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни, затем 10-дневный перерыв (с 12-го по 21-й день). Длительность терапии индивидуальна и зависит от восприимчивости больных к велкейду и его переносимости.

Лучевое лечение показано во всех случаях угрозы патологических переломов опорных частей скелета (позвоночник, крестцово-подвздошные области, лонные, седалищные кости, бедренные, мало- и большеберцовые).

Дозы облучения отдельных опухолевых очагов должны быть более 50 Гр, что обеспечивает низкую частоту рецидивов. Сочетать химио- и лучевую терапию не рекомендуется, между курсами должен быть перерыв 3–4 недели.

Прогноз

ММ считается не полностью курабельным заболеванием, поэтому прогноз заболевания неблагоприятный и зависит от ряда прогностических факторов (уровень гемоглобина, степень поражения костной ткани, продукции парапротеина, цитогенетические аномалии, наличие сопутствующей патологии и др.).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. При каком заболевании в гемограмме встречается большое количество бластных клеток?
2. Что такое «лейкемический провал»? При каком заболевании он встречается?
3. Перечислите основные клинические синдромы при остром лейкозе.
4. При каком гемобластозе встречаются все клетки гранулоцитарного ряда?
5. Что такое базофильно-эозинофильная ассоциация? При какой патологии она встречается?
6. Назовите клинические стадии хронического миелолейкоза.
7. Для какого заболевания типичен абсолютный лимфоцитоз?
8. При каком хроническом гемобластозе основным клиническим проявлением является лимфоаденопатия?
9. Какие методы используются в лечении хронического лимфолейкоза?
10. Дайте определение парапротеинемическим гемобластозам?
11. Назовите основные критерии диагностики множественной миеломы?
12. К какой группе гемобластозов относят эритремию?
13. При каком лейкозе используют в лечении кровопускание?
14. Назовите основные этапы терапии острых лейкозов?
15. Какие методы диагностики используются при постановке диагноза гемобластоза?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Выберите основные клинические синдромы при остром лейкозе:
 - а) анемический,
 - б) инфекционный,
 - в) геморрагический,
 - г) все вышеперечисленные.
2. Укажите изменения гемограммы при остром лейкозе:
 - а) анемия и тромбоцитопения,
 - б) панцитопения и увеличенная СОЭ,
 - в) анемия, тромбоцитопения, бластемия.
3. Укажите, какие исследования можно провести по стерильному пунктату:
 - а) количественное, цитохимическое,
 - б) морфологическое,
 - в) количественное, морфологическое, цитохимическое.
4. Выберите основную причину развития хронического миелолейкоза:
 - а) образование моноклона гранулоцитов вследствие транслокации (9; 22),

жены анемия и лейкопения. Накануне госпитализации у больной был обморок.

При осмотре: кожные покровы бледные, на коже рук и ног многочисленные точечные и отдельные сливные геморрагии. Десны кровоточат и инфильтрированы. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. ЧД – 23 в минуту, одышка смешанного характера. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

Общий анализ крови: эр. – $2,5 \times 10^{12}/л$; Hb – 71 г/л; л. – $0,41 \times 10^9/л$; тр. – $10 \times 10^9/л$.

Общий анализ мочи: светло-желтая; уд. вес – 1011; белок – отс.; эп. кл. плоские +; лейкоциты – 2-3 в п. зр.; эритроциты – 0-1 в п. зр.

ЭКГ: эл. ось сердца не отклонена. Синусовая тахикардия, ЧСС – 100 в минуту. Повышена нагрузка на левый желудочек с диффузными изменениями в миокарде.

Рентгеноскопия органов грудной полости: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Синусы свободны, корни структурны. Средостение не изменено.

Исследование стернального пунктата: костный мозг умеренно клеточный, 90,2% составляют бластные клетки, преимущественно мезо- и микроформы с неправильными очертаниями цитоплазмы, перекрученными лопастными ядрами. В цитоплазме определяется грубая азурофильная зернистость, палочки Ауэра расположены одиночно и пучками. Эритроцитарный и гранулоцитарный ростки резко угнетены, мегакарициты – единичные в препарате.

Вопросы:

1. Назовите клинический диагноз.
2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?
3. Назовите причину геморрагического синдрома.
4. Какое дополнительное обследование можно еще выполнить для уточнения диагноза?
5. Какую терапию необходимо проводить?
6. Какую заместительную терапию будете проводить для уменьшения геморрагического синдрома?

Задача 2

Пациентка Н.А., 63 лет, поступила в стационар с жалобами на боли в грудном, поясничном отделах позвоночника, в ребрах, груди, беспокоит сердцебиение, одышка при ходьбе, повышение температуры до 37°C.

Из анамнеза: впервые боли в позвоночнике появились полгода назад, лечилась с диагнозом «остеохондроз».

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледные. Пульс 76 в минуту, мерцательная аритмия. АД – 130/70 мм рт.ст.

Тоны сердца приглушены. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный.

Общий анализ крови: эр. – $2,75 \times 10^{12}/л$; Hb – 92 г/л; ЦП – 0,82; л. – $8,3 \times 10^9/л$; п. – 4%; с. – 66%; лим. – 23%; м. – 6%; тр. – $275 \times 10^9/л$; СОЭ – 59 мм/ч; анизоцитоз +; пойкилоцитоз +.

Общий анализ мочи: светло-желтая; кислая; уд. вес – 1009; мутная; белок – 12,0 г/л; эп. кл. плоские +; лейкоциты – 10–15 в п. зр.; эритроциты – 1–3 в п. зр.

Биохимическое исследование крови: креатинин – 219,3 мкмоль/л; мочевины – 9,66 ммоль/л; общий белок – 131,3 г/л; белковые фракции: А – 38%; α_1 – 4,8%; α_2 – 11,8%; β – 9,0%; γ – 35,0%; билирубин непрямой – 6,5 мкмоль/л; АСТ – 0,34; АЛТ – 0,38; сахар – 4,5 ммоль/л.

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника: остеопороз, снижение высоты Th XII и L II на $\frac{1}{2}$. Высота тела Th X снижена равномерно на 2–3 мм.

Исследование стернального пунктата: костный мозг клеточный. Тотальная инфильтрация анаплазированными плазматическими клетками, плазматические клетки составляют 98,3%. Гранулоцитарный росток сохранен. Эритроцитарный и мегакариоцитарные ростки угнетены.

Вопросы:

1. Назовите ваш диагноз.
2. На основании каких данных поставили диагноз?
3. С какими заболеваниями можно проводить дифференциальный диагноз?
4. Какое лечение показано в данном случае пациентке?

Задача 3

Больной К., 43 лет, поступил в стационар с жалобами на слабость, утомляемость, потливость, подъемы температуры до $37,5^\circ\text{C}$, тяжесть в левом подреберье, снижение массы тела на 5–7 кг в течении месяца.

При осмотре: кожные покровы бледные, сухие. Лимфатические узлы не увеличены. ЧД – 18 в минуту. При аускультации дыхание везикулярное. АД – 120/70 мм рт. ст. Пульс 88 в минуту, ритмичный. Тоны сердца звучные. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из под края реберной дуги на 1,5 см, край ровный, закруглен, безболезненный. Селезенка выступает на 6–7 см из под края реберной дуги, край ровный, чувствительный при пальпации. Стул и мочеиспускание не нарушено.

Общий анализ крови: эр. – $3,0 \times 10^9/л$; Hb – 115 г/л; тр. – $280 \times 10^9/л$; л. – $30,0 \times 10^9/л$; э. – 4%; Б – 7%; метамиелоциты – 3%; п. – 3%; с. – 75%; лим. – 24%; м. – 2%; СОЭ – 25 мм/ч.

Общий анализ мочи: светло-желтая; уд. вес – 1013; белок – отс.; эп. кл. плоские +; лейкоциты – 4–5 в п. зр.; эритроциты – отс.

ФЭГДС: картина хронического гастрита.

Рентгеноскопия органов грудной полости: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Синусы свободны, корни структурны. Средостение не изменено.

Вопросы:

1. Какие дополнительные обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
2. Скажите, о каком заболевании можно думать в данном случае?
3. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальную диагностику?
4. Какая терапия показана больному в данном случае?
5. Можно ли проводить лечение препаратом гливек?

Задача 4

Больной М.Н., 37 лет, поступил в стационар с жалобами на выраженную слабость, утомляемость, потливость, отмечает увеличение размеров шеи в течение последнего месяца.

Из анамнеза: в последнее время часто бывают ОРВИ, herpes nasalis/labialis.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, влажные. Пальпируются передние и задние шейные, подмышечные лимфатические узлы диаметром 2,5–3,0 см, безболезненные, подвижные. Кожа над ними не изменена. ЧД – 18 в минуту. При аускультации дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные. АД – 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, определяется край селезенки ровный, безболезненный, эластичной консистенции.

Общий анализ крови: эр. – $4,0 \times 10^9$ /л; Нв – 120 г/л; ЦП – 0,85; тр. – 170×10^9 /л; л. – 50×10^9 /л; п. – 2%; С. – 14%; лим. – 83%; м. – 1%; СОЭ – 20 мм/ч.

Общий анализ мочи: светло-желтая; уд. вес – 1011; белок – отс.; эп. кл. плоские +; лейкоциты – 2–3 в п. зр.; эритроциты – 0–1 в п. зр.

Биохимия крови: об. белок – 60 г/л; креатинин – 70 мкмоль/л; билирубин не прямой – 0; прямой – 11,3 мкмоль/л; сахар – 4,2 ммоль/л.

Исследование стернального пунктата: костный мозг малоклеточный, цитоз – $40,0–50,0 \times 10^9$ /л, отмечается значительная лимфоидная метаплазия: 70,0% всех клеточных элементов составляют лимфоциты с укрупненным ядрами, увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением. Гранулоцитарный росток относительно сокращен, созревание нейтрофилов не нарушено.

Вопросы:

1. Поставьте диагноз.
2. Дайте обоснование данного диагноза.
3. Проведите дифференциальную диагностику.
4. Назначьте терапию.
5. Назовите новые лекарственные препараты, используемые в лечении данного заболевания.

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ И СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Ответы к контрольным тестам

- | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|--------|
| 1. г) | 3. в) | 5. б) | 7. в) | 9. в) |
| 2. в) | 4. а) | 6. б) | 8. а) | 10. б) |

Ответы к ситуационным задачам

Задача 1

1. Острый лейкоз, развернутая стадия. Анемия, тромбоцитопения.
2. С хроническими гемобластозами (хронический миелолейкоз, бластный криз).
3. Тромбоцитопения.
4. Цитогенетическое исследование костного мозга, при котором можно выявить хромосомную aberrацию (транслокацию t (15; 17)).
5. Полихимиотерапию – курсовое лечение: схема ATRA (весаноид) + «3 + 7».
6. Трансфузии тромбоцитарной массы.

Задача 2

1. Множественная миелома, 3В стадия, диффузно-узловая форма. Патологический перелом тел Th XII и L II. Миеломная почка. ХПН_о.
2. Клинических (боли в костях), лабораторных (высокий показатель белка в крови, диспротеинемия за счет γ -фракции, протеинурия) и инструментальных данных (остеопороз, снижение высоты Th XII и L II, плазматическая инфильтрация костного мозга – 98,3%).
3. С остеохондрозом позвоночника, метастазами рака в позвоночник, макроглобулинемией Вальденстрема.
4. Полихимиотерапия по схеме M₂ (циклофосфан, алкеран, винкристин, преднизолон).

Задача 3

1. Стерильная пункция и трепанобиопсия, цитогенетическое исследование костного мозга для определения Ph-хромосомы.
2. О хроническом миелолейкозе, развернутая стадия.
3. С сублейкемическим миелозом, лимфоцитами, циррозом печени.
4. Проведение полихимиотерапии.
5. Да, это препарат, подавляющий рост Ph-позитивных клеток.

Задача 4

1. Хронический лимфолейкоз, прогрессирующая форма.
2. Увеличение лимфатических узлов, абсолютный лимфоцитоз в гемограмме, лимфоцитарная инфильтрация костного мозга.
3. Лимфогранулематоз, лимфосаркомы, инфекционный мононуклеоз.
4. Полихимиотерапия по схеме COP, CNOP (винкристин, циклофосфан, адриабластин, преднизолон).
5. Моноклональные антитела (Мабтера, КЭМПАС).

Библиографический список

1. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. – М. : Нью-диамед, 2003.
2. Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. – М. : Медицина, 2007.
3. Клиническая онкология: пер. с англ. / под ред. Мартина Абелофа. – М. : ООО Рид Элсивер, 2009.
4. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. – СПб. : Диалект, 2004.
5. Савченко В.Н., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. Программное лечение лейкозов / под общ. ред. В.Г. Савченко. – М. : Фолиант, 2002.
6. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом: пособие для врачей. – М. : Триада, 2005. – 80 с.
7. Андреева Н.Е., Болакирева Т.В. Парапротеинемические гемобластозы: множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей // Руководство по гематологии / под общ. ред. А.И. Воробьева. – М. : Триада, 2003. – 88 с.
8. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Руковицын О.А. Хронический миелолейкоз. – СПб. : Специальная литература, 1998.
9. Норма в медицинской практике: справочное пособие. – М. : МЕД-пресс, 1999. – 144 с.

Нормальные показатели гемограммы и миелограммы

I. Клинический анализ крови (гемограмма)

Эритроциты	м	4,0 – 5,0×10 ¹² /л	СОЭ	м	1–10 мм/ч
	ж	3,5 – 4,5×10 ¹² /л		ж	2–15 мм/ч
Цветовой показатель		0,85 – 1,1	Гемоглобин		130–160 г/л
Ретикулоциты		2–10‰			120–140 г/л
Тромбоциты		180 – 360×10 ⁹ /л			
Лейкоциты		4,0 – 9,0×10 ⁹ /л			
<i>Лейкоцитарная формула</i>					
Базофилы		0–1%			
Эозинофилы		1,0–5,0 %			
Нейтрофилы:					
палочкоядерные		1,0–5,0 %			
сегментоядерные		50–72 %			
Моноциты		2–10 %			
Лимфоциты		18–38 %			

II. Исследование стернального пунктата (миелограмма)

Ретикулярные клетки	0,1 – 1,6%
Бласты	0,1 – 1,1%
Миелобласты	0,2 – 1,7%
Нейтрофильные:	
промиелоциты	1,0 – 4,1%
миелоциты	7,0 – 12,2%
метамиелоциты	8,0 – 15,0%
палочкоядерные	12,8 – 23,7%
сегментоядерные	13,1 – 24,1%
Всего нейтрофильных элементов	52,7 – 68,9%
Эозинофилы	0,5 – 5,8%
Базофилы	0 – 0,5%
Эритробласты	0,2 – 1,1%
Пронормоциты	0,1 – 1,2%
Нормоциты:	
базофильные	1,4 – 4,6%
полихроматофильные	8,9 – 16,9%
оксифильные	0,8 – 5,6%
Все эритроидные элементы	14,5 – 26,6%
Лимфоциты	4,3 – 13,7%
Моноциты	0,7 – 3,1%
Плазматические клетки	0,1 – 1,8%
Миелокариоциты	41,6 – 195,0×10 ⁹ /л

АЛГОРИТМ дифференциальной диагностики гемобластозов

