

ҚАЗАҚСТАН  
РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ  
ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖӘНЕ  
ӘЛЕУМЕТТІК МИНИСТРЛІГІ



Оңтүстік Қазақстан  
Мемлекеттік Фармацевтика  
Академиясы

# ПРЕЗЕНТАЦИЯ

## ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Готовил(а): Сарсенов Н.А  
Проверял(а): Кудайбергген Г.А

Шымкент, 2016

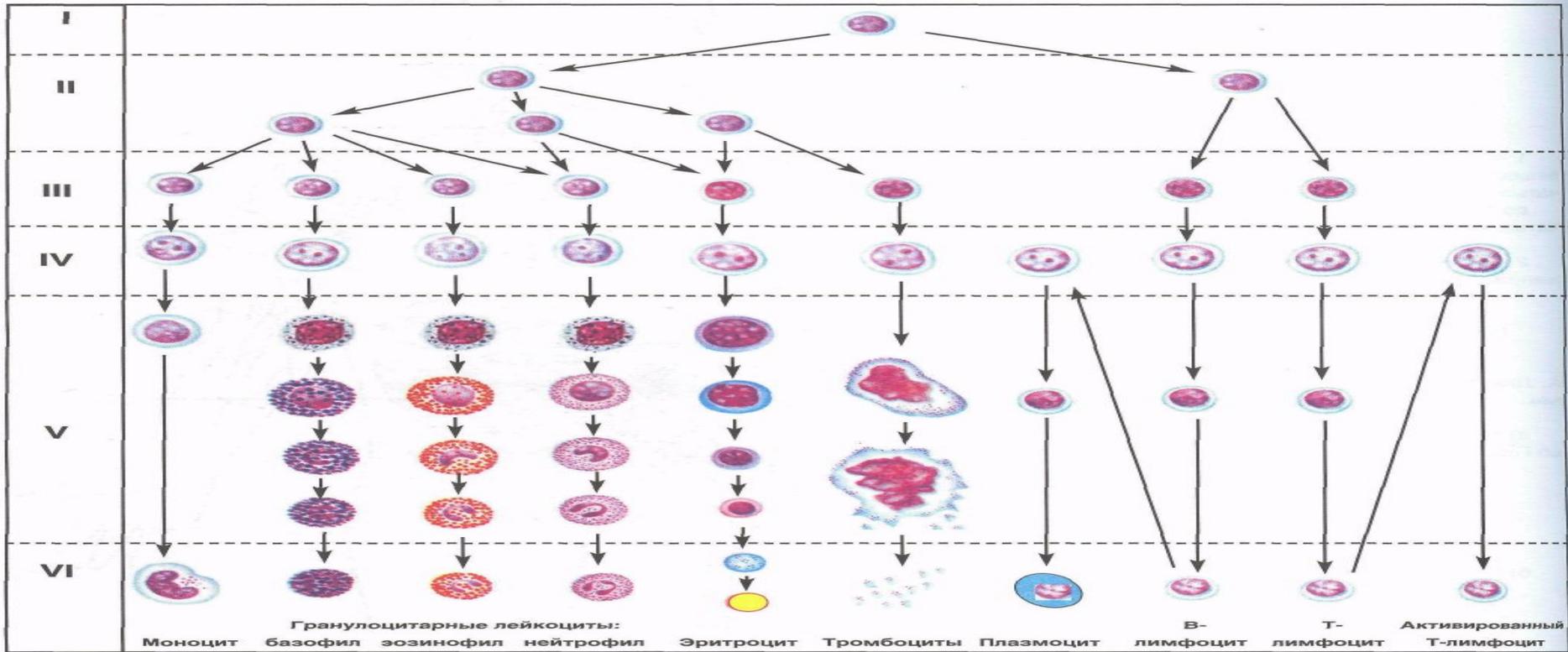
# Гемобластозы

- Это опухоли, возникающие из кроветворных клеток

## 20.2. Постэмбриональный гемоцитопозез

Рис. 216. Схема постэмбрионального кроветворения (по Н.А.Юриной)

а) Общий вид

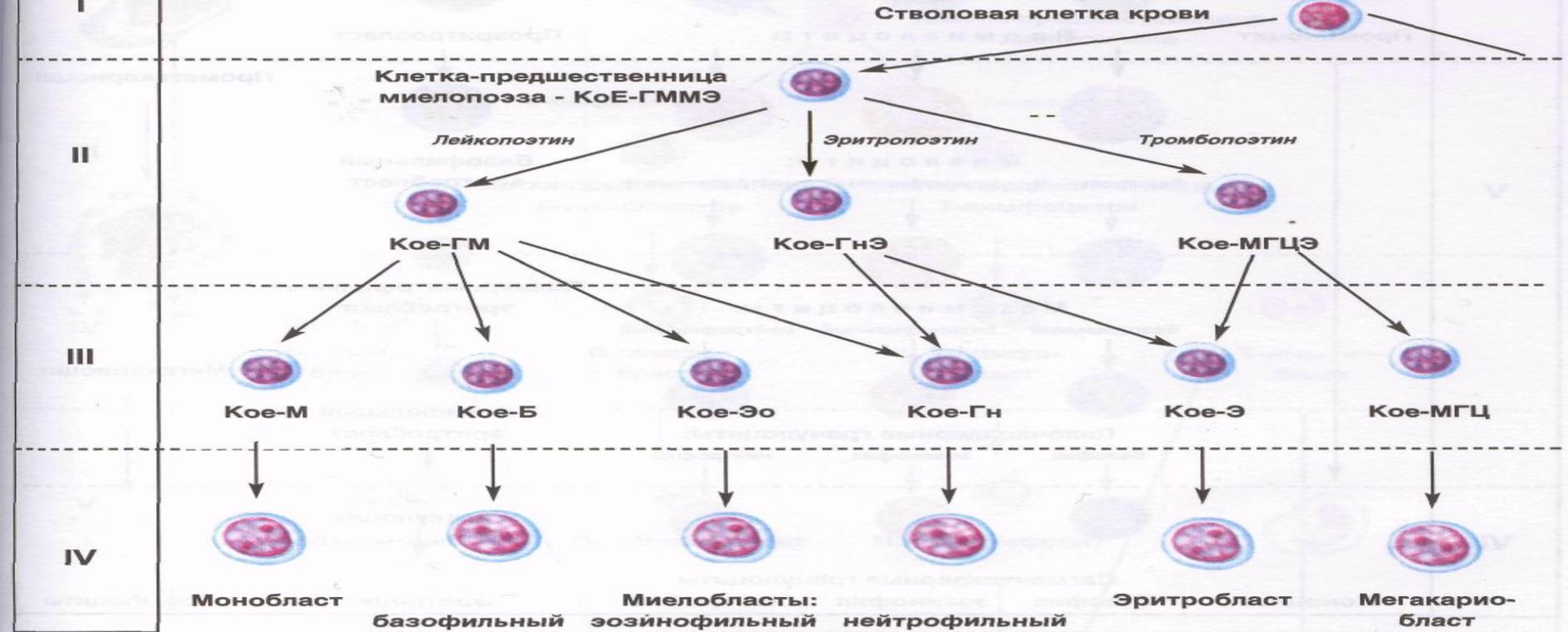


а) Согласно схеме, все клетки крови происходят из единого источника — стволовых клеток крови.

б) По числу различных видов форменных элементов крови, схема включает 6 направлений миелопоэза (образование эритроцитов, моноцитов, тромбоцитов и трех видов гранулоцитов), а также 2 направления лимфопоэза (образование Т- и В-лимфоцитов).

в) В каждом из этих путей дифференцировки различают 6 классов клеток:

- I. стволовые клетки крови,
- II. полустволовые клетки,
- III. унипотентные клетки,
- IV. бласты,
- V. созревающие клетки,
- VI. зрелые клетки.



#### КЛЕТКИ КЛАССОВ I — III.

Все клетки этих классов (включая и лимфоидные) похожи на малые лимфоциты, т.е. друг от друга морфологически не отличаются.

Кроме того, все данные клетки способны образовывать колонии (в селезенке облученных животных); отсюда название многих из них — КоЕ (колониеобразующие единицы).

В обозначении также указано, в какие клетки крови способны дифференцироваться данные КоЕ:

- Э — эритроциты;
- Г — все три вида гранулоцитов;
- Гн — нейтрофилы, Б — базофилы, Эо — эозинофилы;
- М — моноциты;
- МГЦ — мегакариоциты, источник тромбоцитов.

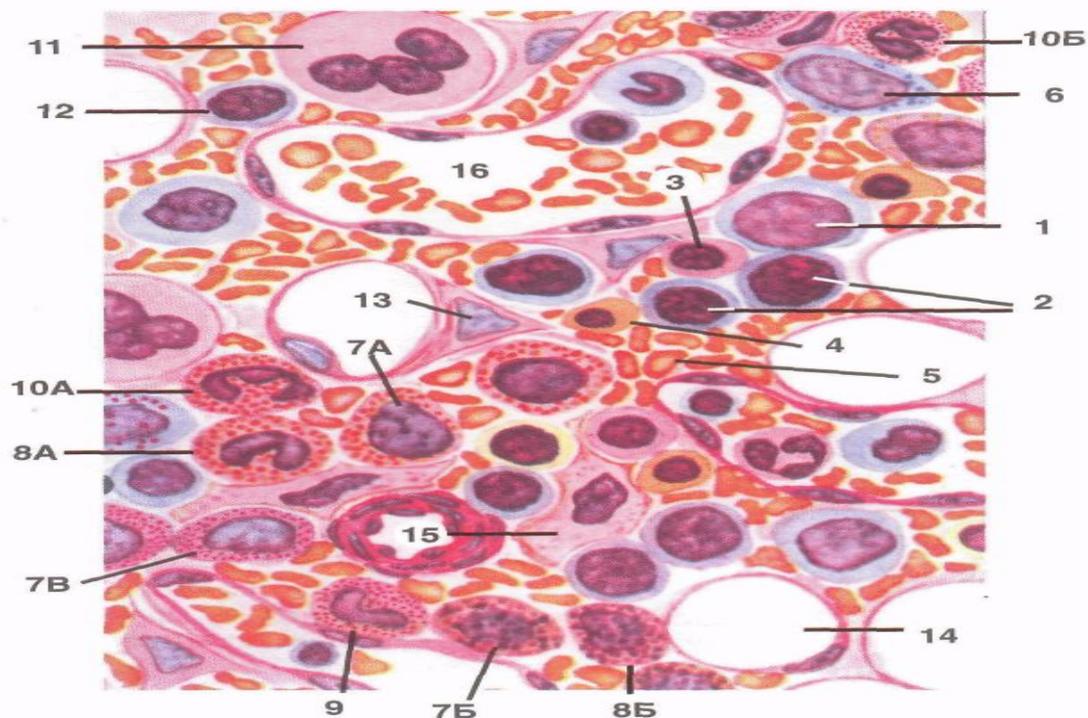
Таким образом, клетки II класса (Кое-ГнЭ, Кое-ГМ, Кое-МГЦЭ) — олигопотентны, а клетки III класса — унипотентны.

Детерминация клеток II класса происходит под влиянием специальных факторов — лейкопозитина, эритропозитина, тромбопозитина.

#### КЛЕТКИ КЛАССА IV (БЛАСТЫ).

Отличаются от предыдущих клеток большим размером, более светлым ядром и светлой цитоплазмой. Но между собой бластные клетки (включая В- и Т-лимфобласты) морфологически почти неразличимы.

Рис. 219. Строение красного костного мозга. Схема (по Л.П.Бобовой)



I. ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЙ ОСТРОВОК:

- 1 — проэритробласт,
- 2-4 — эритробласты: базофильный (2); полихроматофильный (3); оксифильный (4);
- 5 — эритроциты.

II. ГРАНУЛОЦИТОПОЭТИЧЕСКИЕ ОСТРОВКИ (эозинофильный, базофильный, нейтрофильный):

- 6 — промиелоцит,
- 7A-7B — миелоциты: эозинофильный (7A), базофильный (7B), нейтрофильный (7B);
- 8A-8B — метамиелоциты: эозинофильный (8A) и базофильный (8B);
- 9 — палочкоядерный гранулоцит (нейтрофильный);
- 10A-10B — сегментоядерные гранулоциты: эозинофильный (10A) и нейтрофильный (10B).

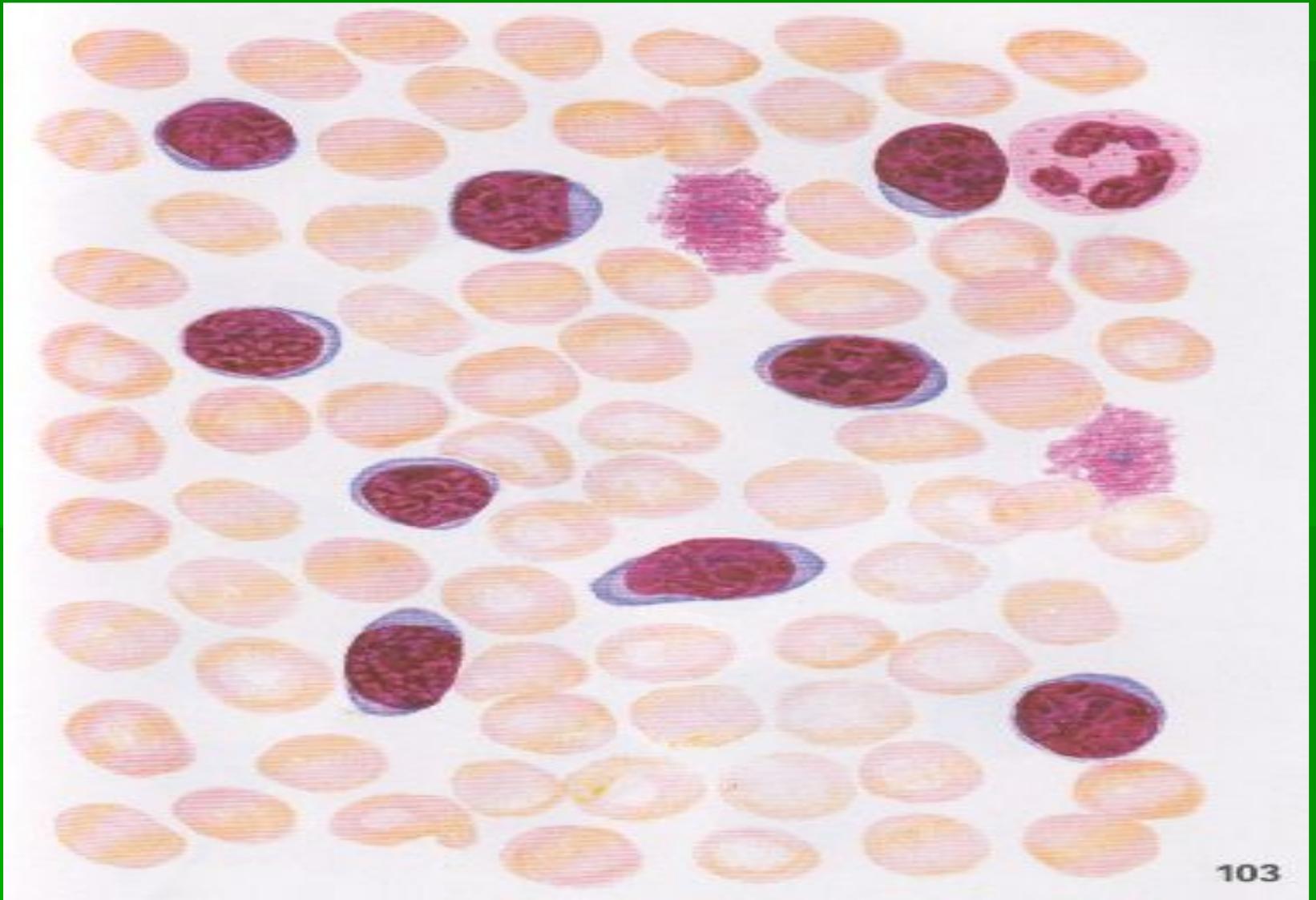
III. Прочие гемопоэтические клетки:

- 11 — мегакариоцит;
- 12 — клетки, похожие на малые лимфоциты (клетки классов I — III и более зрелые клетки моноцитарного и В-лимфоцитарного рядов).

IV. Другие компоненты красного костного мозга:

- 13 — ретикулярные клетки (образуют строму);
- 14 — адипоциты, 15 — макрофаги;
- 16 — синусоидные капилляры перфорированного типа.

**Созылмалы лимфолейкоздағы шеттік қан жағындысының көрінісі. Лимфоциттердің арасында бірен-саран лейкоздық жасушалар.**



*Это опухоли, возникающие из кроветворных клеток, к ним относятся 2 разновидности:*

- **Лейкозы** – опухоли, диффузно поражающие гематopoэтическую ткань ККМ.  
**Гематосаркомы** – опухоли из кроветворных клеток, находящиеся вне ККМ.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Занимают 6-8 место среди всех новообразований.
- Мужчины болеют в 1,5-2 раза чаще женщин. Казахстан занимает 5-7 место по заболеваемости и смертности.

# *ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ*

- По морфологии клеток, представляющих лейкоз в красном костном мозге и периферической крови:
  - Острые
  - Хронические

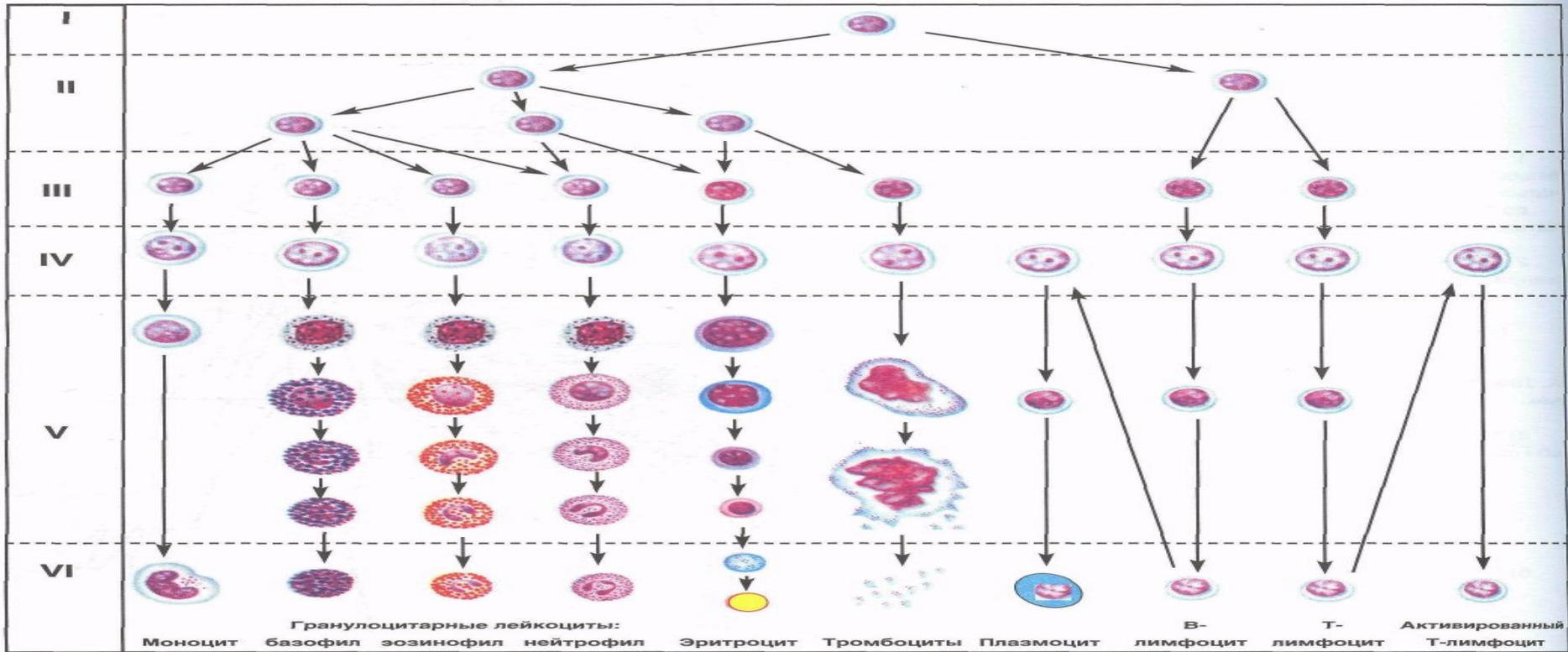
Такое деление не подразумевает особенностей клинического течения (быстроту проявления симптомов, их длительность), а отражает лишь цитоморфологические различия.

КРИТЕРИИ	ЛЕЙКОЗ	
	Острый	Хронический
1. Опухолевой гиперплазии подвергаются клетки	II, III, IV классов с полной остановкой дифференцировки кроветворных клеток на этом уровне созревания	II, III, IV классов с частичной остановкой дифференцировки до зрелых стадий
2. Характерным для картины крови является	<input checked="" type="checkbox"/> Большое число бластов и незначительное число зрелых клеток.	<input checked="" type="checkbox"/> Отсутствие бластов или их не более 15-20%, преобладают зрелые клетки.
	<input checked="" type="checkbox"/> Hiatus leukemicus — отсутствие переходных форм между бластами и зрелыми клетками	<input checked="" type="checkbox"/> Отсутствие hiatus leukemicus, имеются различные стадии развития клеток
3. Признак моноклоновости сохраняется	Не длительно, рано переходит в поликлоновую опухоль	Длительно и поэтому течение более доброкачественное, чем у острых

## 20.2. Постэмбриональный гемоцитопозез

Рис. 216. Схема постэмбрионального кроветворения (по Н.А.Юриной)

а) Общий вид



а) Согласно схеме, все клетки крови происходят из единого источника — стволовых клеток крови.

б) По числу различных видов форменных элементов крови, схема включает 6 направлений миелопоэза (образование эритроцитов, моноцитов, тромбоцитов и трех видов гранулоцитов), а также 2 направления лимфопоэза (образование Т- и В-лимфоцитов).

в) В каждом из этих путей дифференцировки различают 6 классов клеток:

- I. стволовые клетки крови,
- II. полустволовые клетки,
- III. унипотентные клетки,
- IV. бласты,
- V. созревающие клетки,
- VI. зрелые клетки.

КРИТЕРИИ		ЛЕЙКОЗ	
		Острый	Хронический
4.	Длительность течения обычно	2-18 месяцев	Более 2-4 лет
5.	Длительность ремиссии при успешном лечении	Более 5-10 лет	Более 15-20 лет
6.	Анемия и тромбоцитопения	Быстро нарастают	Появляются постепенно и выражены в терминальную стадию
7.	Признаки опухолевой прогрессии	Выражены	Незначительно
8.	Максимальный уровень заболевания	9-18 лет	Старше 40 – 50 лет

*По общему количеству лейкоцитов и наличию бластных клеток в периферической крови.*

СТАДИЯ	ФОРМА	КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ, БЛАСТЫ
Лейкемическая	1. Лейкемическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Leu &gt; 50-80×10<sup>9</sup>/л</li> <li>□ Бласты в большом количестве</li> </ul>
	1. Сублейкемическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Leu = 9×10<sup>9</sup> – 50-80 ×10<sup>9</sup>/л</li> <li>□ Бласты в крови</li> </ul>
	1. Лейкопеническая (50% всех случаев)	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Leu &lt; 4 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>□ Бласты в крови</li> </ul>
Алейкемическая	Алейкемическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Leu = 4-9×10<sup>9</sup>/л</li> <li>□ Бластов в крови нет, но обнаруживаются в ККМ.</li> </ul>

# По дифференцируемости лейкозных клеток.

БЛАСТНАЯ КЛЕТКА	ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ			
	Миелопероксидаза	Липиды с суданом	ШИК-реакция	Кислая фосфатаза и $\alpha$ -нафтилэстераза
Миелобласт	+	+	+ (гликоген диффузно)	—
Лифобласт	—	—	+ (гликоген в виде глыбок)	—
Монобласт	—	—	—	+

# ЭТИОЛОГИЯ

- **Причины.** Как у других опухолей – канцерогены (лейкозогены).
  - Ионизирующее излучение.
  - Химические факторы – бензол, цитостатики, триптофан.
  - Биологические факторы – вирусы (вирус Эпштейна-Бара участвует в патогенезе лимфомы Беркита, вирус «Т-клеточной лейкемии»).
  - И другие факторы...

## *ПАТОГЕНЕЗ (МОНОКЛОНОВАЯ ТЕОРИЯ)*

- Мутагенное действие лейкозогенного фактора на генный аппарат кроветворной клетки преобразует ее протоонкоген (нормальная генетическая информация размножения и развития клетки) в онкоген (трансформирующийся ген). При этом происходит переключение нормальной программы на программу формирования опухолевого атипизма. В результате нарушения информации деления и размножения клетки наблюдается выход из под контроля регулирующих систем организма. Всё это приводит к безудержному размножению определенной разновидности клеток.

## *Лейкоз проходит 2 стадии в своем развитии:*

- Моноклоновую (относительно доброкачественную);
- Поликлоновую (злокачественную, терминальную).

# *КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ*

- В соответствии с современными представлениями о разделении кроветворения на миелоидное и лимфоидное на уровне класса полипотентных клеток — предшественниц, все формы острых лейкозов делят на 2 группы:
  - Лимфобластные
  - Нелимфобластные.

# *КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЛЕЙКОЗОВ*

## Нелимфоидные

1. Миелоцитарный
2. Моноцитарный
3. Эритремия
4. Мегакариоцитарный

## Хронические лейкозы



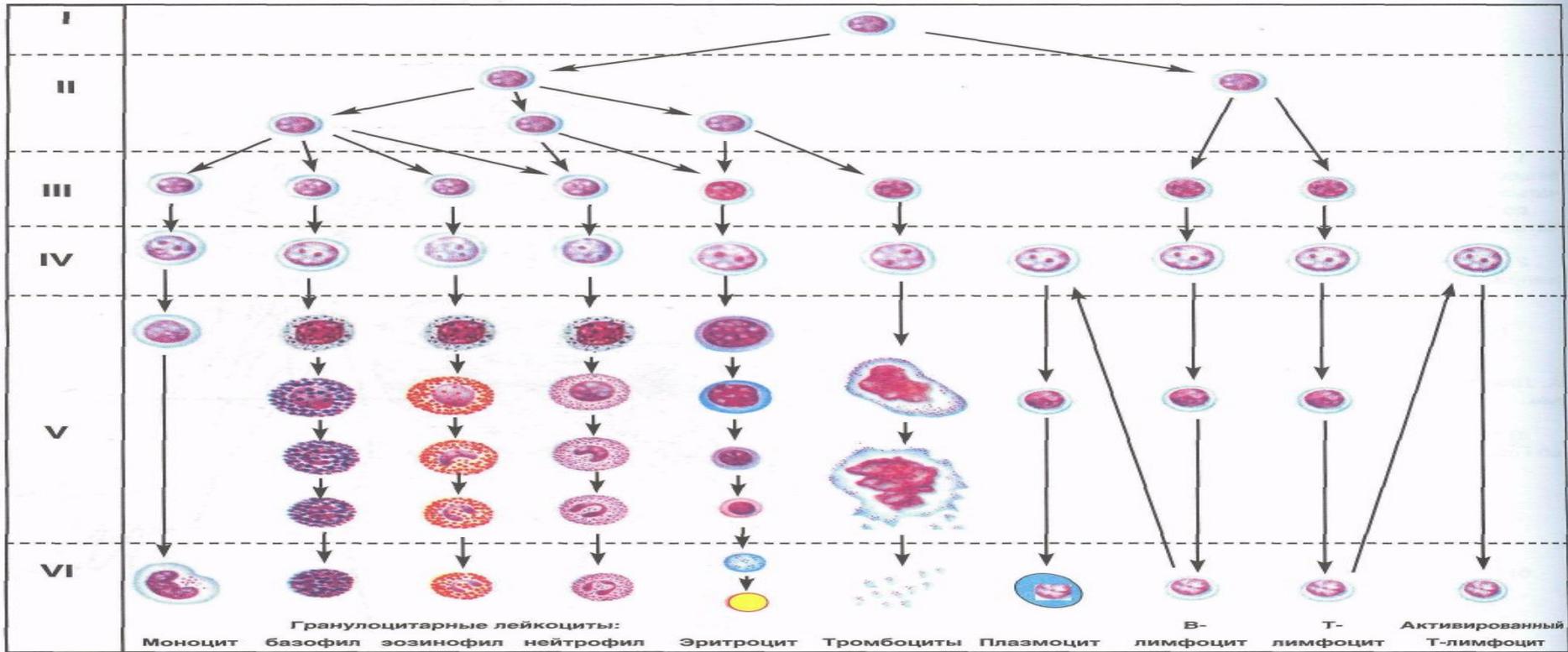
## Лимфоидные

1. Лимфоцитарный
2. Ворсиноклеточный
3. Парапρωтеиновые гемобластозы
4. Плазмобластный

## 20.2. Постэмбриональный гемоцитопозез

Рис. 216. Схема постэмбрионального кроветворения (по Н.А.Юриной)

а) Общий вид



а) Согласно схеме, все клетки крови происходят из единого источника — стволовых клеток крови.

б) По числу различных видов форменных элементов крови, схема включает 6 направлений миелопоэза (образование эритроцитов, моноцитов, тромбоцитов и трех видов гранулоцитов), а также 2 направления лимфопоэза (образование Т- и В-лимфоцитов).

в) В каждом из этих путей дифференцировки различают 6 классов клеток:

- I. стволовые клетки крови,
- II. полустволовые клетки,
- III. унипотентные клетки,
- IV. бласты,
- V. созревающие клетки,
- VI. зрелые клетки.

# *ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ*

*Острый лейкоз – группа опухолевых заболеваний кроветворной системы, при которых морфологическим субстратом опухоли являются молодые, бластные клетки (2-3 или 4 класса).*

## Основные варианты (наиболее частые):

- Лимфобластный;
- Миелобластный;
- Миеломонобластный;
- Эритробластный (эритромиелоз);
- Недифференцируемый.
- Наиболее распространены острый миелобластный и острый недифференцированный лейкоз.

# Стадии острого лейкоза

- Начальная
- Развернутая – угнетение всех ростков, высокий бластоз ККМ (кроме малопроцентного лейкоза)
  - Первая атака
  - Рецидив
- Полная ремиссия – в пунктате не более 5% бластных клеток или общее количество лимфоидных клеток менее 40%, из них бластных менее 5%; в крови лейкозных клеток менее  $1,5 \times 10^9$ ; тромбоцитов не менее  $100 \times 10^9$ ; лейкемиды отсутствуют.
- Выздоровление – полная ремиссия в течение 5 лет.
- Неполная ремиссия – исчезновение отдельных симптомов или гематологических признаков.
- Рецидив – может быть
  - Костномозговой – более 5% бластов в пунктате.
  - Местный – внекостномозговые очаги.

# *Клиника*

- У 50% больных острое начало, у остальных – бессимптомное.

## *Клиника складывается из следующих синдромов:*

- Гиперпластический. Умеренное увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, гиперплазия миндалин, гиперплазия десен, язвенно-некротические изменения в полости рта, кожные лейкозные инфильтраты, угнетение нормального кроветворения вследствие гиперплазии и инфильтрации ККМ недифференцированные клетки. Язвенно-некротические изменения возникают при снижении гранулоцитов ниже 1000 в 1 мкл. При этом уровне исчезает барьер между микрофлорой организма и подслизистыми тканями □ некроз.

# *Клиника складывается из следующих синдромов:*

- Геморрагический. Может проявляться мелкими петехиями, экхимозами, кровотечениями из слизистой оболочки носа, рта, матки. Могут быть подкожные гематомы, кровоизлияния в суставы, длительные кровотечения при травмах, после операций.
- Анемический. Характеризуется упорными головными болями, головокружениями, шумом в ушах, одышкой. Основными причинами анемии являются вытеснение нормального красного ростка кроветворения лейкозными клетками, кровопотери, сокращение продолжительности жизни эритроцитов, иммунная гемолитическая анемия.
- Интоксикационный. Характеризуется нарастающей слабостью, потливостью, повышением температуры тела, анорексией, похуданием

## *Поражение органов и систем:*

- При осмотре кожных покровов больных острым лейкозом можно обнаружить специфические лейкозные инфильтраты и узелки в коже и подкожной жировой клетчатке размером от булавочной головки до нескольких сантиметров в диаметре, бледно-коричневого цвета. Могут быть плотными, мягкими, приподнимающимися.
- При большой массе лейкозных клеток в ККМ могут возникнуть осслагии, которые подтверждаются болезненностью при легком покалачивании кончиками пальцев по костям.

## *Поражение органов и систем:*

- **Нейролейкемия.** Поражение ЦНС чаще всего развивается при детском варианте острого лимфобластного лейкоза, нередко в период клинико-гематологической ремиссии, является предвестником или первым симптомом рецидива. Нервная система служит «убежищем» для лейкозных клеток в связи с непроницаемостью ГЭБ для большинства цитостатиков. Кроме лейкемии, ЦНС может поражаться при кровоизлияниях. Основным проявлением будет менингоэнцефалолитический синдром (может быть и псевдотумор). Клинические признаки выражены слабо, но при пункции получают высокий бластоз («Нейролейкемия – это не клиника, а цитоз»).

## *Поражение органов и систем:*

- Поражение дыхательной системы при остром лейкозе протекает в виде бронхита, бактериальной пневмонии, лейкемических инфильтраций межальвеолярных перегородок или перибронхиальной ткани (лейкозный пневмонит), геморрагического плеврита. При пневмоните больные предъявляют жалобы на сухой кашель, повышение температуры тела. Аускультативно – сухие хрипы, крепитация.

## *Поражение органов и систем:*

- Сердечно-сосудистая система при остром лейкозе поражается вследствие лейкемической инфильтрации миокарда, перикарда и кровеносных сосудов; анемической гипоксии миокарда, кровоизлияний в миокард и оболочки сердца, механического сдавления сердца и крупных сосудов увеличенными лимфатическими узлами средостения. Это может проявляться сердечной недостаточностью, снижением вольтажа ЭКГ и отрицательным Т, глухостью тонов сердца.

## *Поражение органов и систем:*

- Основными видами поражения ЖКТ у больных острым лейкозом являются язвенно-некротические процессы в слизистой оболочке пищевода, желудка, кишечника; локальные поражения лейкемидами, аппендицит в сочетании с лейкозными инфильтратами в червеобразном отростке; псевдосиндром острого живота по типу динамической кишечной непроходимости. Лейкозная инфильтрация десен особенно характерна при остром монобластном лейкозе. Десны гиперемированны, имеются красноватые участки, кровоизлияния, нависание над зубами.

## *Поражение органов и систем:*

- В печени у больных острым лейкозом развиваются токсические и дистрофические изменения. Наряду с этим, вследствие частых инфекций, гемотрансфузий и т. д. у этих больных нередки и сывороточные гепатиты. При любых формах лейкозов печень увеличена, край плотный, безболезненный.

## *Поражение органов и систем:*

- Мочевой синдром – умеренная протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия. При гиперлейкоцитозе и гиперпластическом синдроме, а так же на фоне массивной цитостатической терапии могут развиваться мочекислая нефропатия, осложняющаяся иногда ОПН. Нарушение обмена мочевой кислоты при остром лейкозе обусловлено, прежде всего, усилением ее синтеза при гиперпластическом синдроме, разрушением лейкемических инфильтратов под действием цитостатиков и накопление пуриновых оснований, окисляющихся в мочевую кислоту.

## Диагностика (основные методы)

- **ОАК + ретикулоциты и тромбоциты; трепанобиопсия.** Диагноз ставят только морфологически. Картина периферической крови:
  - Пения всех 3 ростков;
  - Hiatus leukemicus;
  - Обнаружение бластных клеток (по картине периферической крови диагноз может быть установлен только тогда, когда из ККМ в периферическую кровь вымываются бласты). Бласт двойко не трактуют!!!
- **Картина ККМ: обнаруживается либо повышенное содержание бластных клеток, либо однообразная картина, состоящая из бластов, число которых нередко достигает 90-95%.**
- Цитохимические исследования.
- Иногда – биопсия лимфатических узлов.

- Самая частая форма у взрослых (50-60%). Характеризуется глубоким и быстрым развитием угнетения нормального гемопоэза всех ростков □ ранняя анемия, тромбоцитопения. Опухоль быстро становится поликлоновой.
- Быстро развивается цитостатическая болезнь (комплекс побочных эффектов со стороны нормальных органов — при использовании цитостатиков — облысение, язвы, кровотечения. Продолжительность жизни — 4-6,5 месяцев.

## В клинике –

- острое начало, быстрое развитие клинических симптомов, значительная анемия и кровоточивость. Часто развивается лихорадка (сам лейкоз + сопутствующие инфекции). Нередки боли в костях. Селезенка, печень, лимфатические узлы на ранних этапах болезни часто не увеличены.

# Исследование ККМ:

- диагноз острого миелобластного лейкоза можно предположить, если клеточные элементы сохранили черты миелобластов. При отсутствии этих признаков диагноз можно установить цитохимически

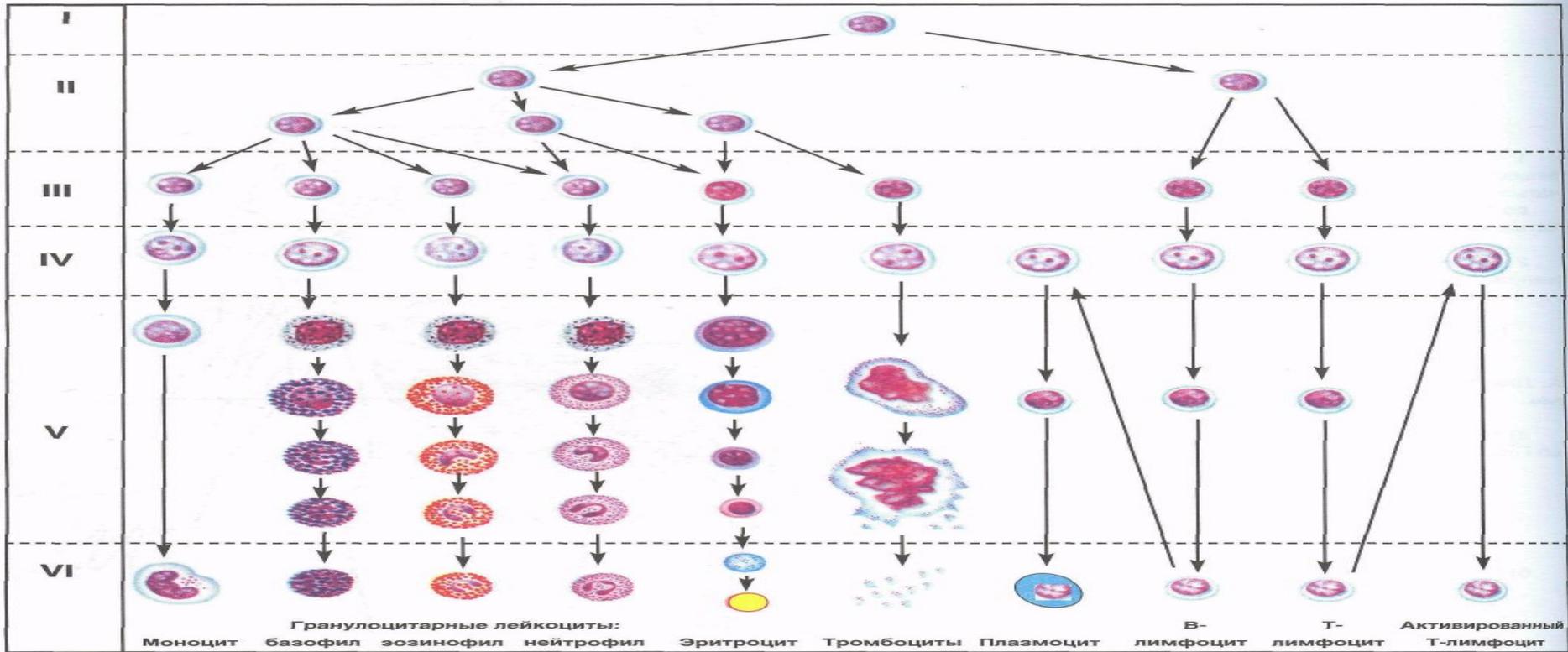
## Острый лимфобластный лейкоз

- Наиболее распространенный лейкоз у детей, у взрослых – 25%. Обнаруживаются бластные клетки с аномальным кариотипом.
- Характеризуется умеренно прогрессирующим течением. Лечиться относительно успешно. Ремиссии до 5-10 лет.

## 20.2. Постэмбриональный гемоцитопозез

Рис. 216. Схема постэмбрионального кроветворения (по Н.А.Юриной)

а) Общий вид



а) Согласно схеме, все клетки крови происходят из единого источника — стволовых клеток крови.

б) По числу различных видов форменных элементов крови, схема включает 6 направлений миелопоэза (образование эритроцитов, моноцитов, тромбоцитов и трех видов гранулоцитов), а также 2 направления лимфопоэза (образование Т- и В-лимфоцитов).

в) В каждом из этих путей дифференцировки различают 6 классов клеток:

- I. стволовые клетки крови,
- II. полустволовые клетки,
- III. унипотентные клетки,
- IV. бласты,
- V. созревающие клетки,
- VI. зрелые клетки.

## Клинически характеризуется

- менее бурным прогрессированием, хотя уже в начальном периоде болезни выявляются увеличенные лимфатические узлы, селезенка, печень; другие клинические симптомы – анемия, геморрагический синдром, стоматит, осслагии, интоксикация – в начале заболевания либо отсутствуют, либо выражены не резко. Очень часто развивается нейролейкемия.
- Миелограмма: По морфологическим признакам бластов установить диагноз практически невозможно. Решающим является цитохимическое исследование.

# Другие формы острых лейкозов

- К редким формам острых лейкозов относят миеломонобластный, монобластный, промиелоцитарный, рассматривающиеся как субварианты миелобластного. Они мало отличаются от него по клиническому течению.
- При редко описываемом эритромиелозе, как правило, периферические лимфоузлы, печень, селезенка не увеличены. Эритробластоз ККМ, имеющий черты клеточного атипизма, сочетается с нормо- или гиперхромной анемией, лейкоцитопенией, тромбоцитопенией. Обычно наблюдается иктеричность склер, обусловленная распадом эритроцитарных элементов. В пунктате ККМ редко обнаруживаются атипичные клетки (сам пунктат является загадкой).
- Острый недифференцированный лейкоз самый злокачественный из всех. Больные живут около 2 месяцев.

# *ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ*

- Лечебная программа:
- Лечебный режим
- Цитостатическая терапия
- Дезинтоксикационная терапия
- Предотвращение синдрома бластного криза
- Иммунотерапия
- Трансплантация костного мозга
- Лечение инфекционных осложнений
- Лечение анемии
- Лечение геморрагического синдрома
- Лечение цитостатической болезни.

# Лечебный режим

- Больной должен быть госпитализирован в специализированное гематологическое отделение, где производится верификация диагноза, уточнение варианта острого лейкоза. Нуждается в постельном режиме, тщательном уходе, особенно за полостью рта.
- По мере улучшения состояния режим расширяют. По достижении ремиссии важно пребывание в асептической палате, ограничение посещений родственниками в целях предупреждения инфицирования.
- Питание высококалорийное, обогащенное витаминами, микроэлементами.

# Цитостатическая терапия

- Цель современной терапии острых лейкозов – излечение (у 20-50% больных). Критерии – обнаружение в костном мозге более 30% бластов. При их количестве ниже 30% - малопроцентный лейкоз (вариант миелодиспластического синдрома).

# ГКС

- Тормозят процессы пролиферации, особенно в лимфоидных клетках, обладают протекторным действием по отношению к нормальным родоначальникам, задерживая их в фазе G0 клеточного цикла. Оказывают дезинтоксикационное, гемостатическое действие в результате уменьшения сосудистой проницаемости, поддерживают тонус сосудов. Применяют:
  - Преднизалон
  - Триамциналон (кенакорт, полькортолон)
  - Дексаметазон
  - Урабазон (метилпреднизалон) в таблетках по 0,004 г
  - Гидрокортизон

# *Антиметаболиты*

- Вступают в конкурентные отношения с предшественниками НК, что приводит к нарушению синтеза и жизнедеятельности лейкозных клеток.
- 6-меркаптопурин. Выпускается в таблетках по 0,05 г.
- Тиогуанин (ланвис).
- Метотрексат.
- Цитозин-арабинозид (цитозар). Выпускается в ампулах по 40 и 100, 500 мг.
- Циклотидин. выпускается в ампулах по 500 мг.
- 5-азацитидин.

## *Растительные алкалоиды – антимитотические средства*

Избирательно блокируют митоз в стадии метафазы, являясь антимитотическими ядами. Задерживают рост злокачественных клеток. Получают из растения *Vinca rosea*.

- Винбластин (розевин).
- Винкристин (СР). Побочное действие – нейропатии, энтероколит, облысение.
- Виндезин (эльдизин).

# *Алкилирующие соединения*

- Благодаря легкому освобождению валентности углеродного атома углеводородной цепи способны взаимодействовать с нуклеофильными группами, нарушают синтез ДНК и РНК лейкозных клеток.
- Циклофосфан (циклофосфамид). Возможно облысение, цистит, иммунодепрессия, поражение половых желез, фиброз легких.
- Фопурин.
- Спиробромин. Побочные эффекты: лейкопения, тошнота, анорексия.

## *Производные нитрозомочевины*

- Их механизм действия, близкий к иммунодепрессивным алкилирующим соединениям. Эти препараты растворимы в жирах и легко проникают через ГЭБ.
- BCNU (кариоцетин)
- CCNU (ломустин)
- Возможны тошнота, рвота, лейкопения и тромбоцитопения.

Ингибируют рост лейкозных клеток, подавляют синтез ДНК и РНК, что связано с нарушением матричной активности ДНК в системе ДНК-полимеразы и ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

1. Рубомицин (церубидин).
2. Карминомицин.
3. Аклакур.
4. Адриамицин. Отрицательные свойства — кардиотоксичность, стоматиты, облысение.
5. Фарморубицин (эрирубицин).

# Ферменты

- **Л-аспарагиназа** (кридолаза). Вводят внутривенно по 6000 – 8000 МЕ/м<sup>2</sup>. Разлагает аспарагин на аспарагиновую кислоту и аммоний и лишает лейкозные клетки необходимой для метаболизма незаменимой аминокислоты.
- **Теникозид (этапозид)** – полусинтетический препарат подофилактоксина, экстрагируемого из мандрагоры. Выпускается в ампулах по 5 мг 2% раствора.

# *Антракиноины*

- *Амсакрин (АМСА)* – нарушает жизнедеятельность лейкозных клеток. Вводят внутривенно, капельно в дозе 120-200 мг/кг в 500 мл 5% раствора глюкозы.

# Методика программной цитостатической терапии (Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.)

- Лечение острого лимфобластного и острого недифференцированного лейкоза у взрослых.
  - Индукция ремиссии. Используется либо 8-недельная «двухфазная» программа, либо программа с 4-6 недельной индукции.
    - 8 недельная двухфазная программа.
      - В первые 4 недели – 4 препарата: винкристин, преднизалон, аспарагиназа, рубомицин.
      - 2-я 4 недельная фаза начинается с введения циклофосфида внутривенно в дозе 650 мг/м<sup>2</sup> на 29-й день, а затем его вводят на 43 и 57 дни.
    - 4-6 недельная программа индукции ремиссии включает винкристин, преднизалон, аспарагиназу.
  - Консолидация начинается после повышения уровня гранулоцитов до  $1 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов до  $100 \times 10^9/\text{л}$  и состоит из 9 циклов. При 5-летней длительности терапии в ремиссии каждые 3 месяца целесообразно проводить один из циклов консолидации (поочередно).
  - Профилактика нейролейкемии – используются метотрексат, в дозе 6 мг/м<sup>3</sup>, который вводят интратумбально.

# Лечение острого нелимфобластного лейкоза

- Индукция ремиссии при остром нелимфобластном лейкозе вызывают комбинированными препаратами, основу которых составляют цитозар и рубомицин. Программы лечения: «7+3»
  - Индукция ремиссии. Цитозар в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в день (инфузионное непрерывное введение) внутривенно – 7 дней. Рубомицин в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> (для лиц моложе 60 лет) или 30 мг/м<sup>2</sup> (для лиц старше 60 лет) – внутривенно в течение 3 дней. При получении эффекта терапии курс по этой схеме повторяется. В случае отсутствия ремиссии после 2 курсов больной переводится на другую схему.
  - Курс консолидации ремиссии.
  - Терапия поддерживания.

Программа «10+3»

Программа ТАД 9. Состоит из тиогуанина, арабинозила, рубомицина.

Программа Ааг – амсакрин, цитозар, тиогуанин.

При резистентных формах – цитозар в высокой дозе – 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 4-6 дней (8-12 доз) внутривенно в течение 1-3 часов.

# Лечение и профилактика нейролейкемии

- В один из первых дней установления диагноза острого лейкоза проводят диагностическую люмбальную пункцию, во время которой вводят метотрексат в дозе 12,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 15 мг). Далее вводят его каждые 2 недели в период индукции ремиссии.
- После достижения ремиссии – 2 этап профилактики:
  - Облучение головы в дозе 24 Гр за 15-18 сеансов. Параллельно вводят метотрексат 3 раза в дени, свободные от облучения, 2 раза через 6 часов после облучения (итого 5 раз).
- Для лечения нейролейкемии используют совместное введение метотрексата и цитозара или один метотрексат в сочетании с облучением головы в дозе 35 Гр, либо краниоспинальное облучение 24 Гр на голову и 12 Гр на спинной мозг.

Длительное лечение в периоде ремиссии – 5 лет при отсутствии рецидива, в том числе и нейролейкемии.

# Дезинтоксикационная и противорвотная терапия

Обычная дезинтоксикационная терапия. При наиболее тяжело протекающем синдроме интоксикации применяется программа метаболической реанимации:

1. Гемодилюция
2. Форсированный диурез
3. Гемосорбция
4. Плазмаферез
5. Плазмосорбция.

- Гемодилюция в виде внутривенного введения 5% раствора глюкозы в дозе 12-15 мл/кг, подкожно 6 ЕД инсулина; изотонический раствор по 6-8 мл/кг.
- Внутривенное введение гипертонических растворов (дегидратационная терапия) проводится через 40-50 минут после 1 этапа и включает введение гемодеза по 5-7 мл/кг, 10% раствора альбумина по 2-3 мл/кг; 10% раствора хлорида натрия по 0,5-0,2 мл/кг, 10% раствора манитола по 1,5 мл/кг.
- Форсированный диурез через 50-60 минут после окончания 2 этапа с помощью введения 5-10 мл 2,4% раствора эуфиллина и 2-4 мл лазикса.
- Жидкость вводится со скоростью 60-80-100 капель/минуту. Обычно проводят 2 курса подряд.
- При низкой эффективности – используют гемосорбцию по 1-6 сеансов с интервалами в 3-4 дня.
- Больным с гиперлейкоцитарным вариантом острого лейкоза целесообразно до начала цитостатической терапии проводят бластоферез – 2-3 сеанса с удалением 700-800 мл лейкоцитов ( $30-40 \times 10^9$ ), после чего количество бластов уменьшается на 40%.

# Трансплантация ККМ

- Существует аллогенная (от родного брата или сестры, подобранная по HLA) или аутологичная (заготовлен в период ремиссии). Выживаемость при аллогенной трансплантации выше, но она переносится хуже, смертность 20-25%. При пересадке учитывают следующие положения:
- Терапия выбора у больного острым лейкозом с неблагоприятными факторами прогноза.
- Трансплантация КМ рекомендуется в фазе первой ремиссии, это увеличивает вероятность выздоровления.
- Аллогенная трансплантация должна производиться в возрасте до 40 лет при хорошем соматическом статусе.

# Лечение анемии

Показания к переливанию эритроцитарной массы:

1. Снижение эритроцитов ниже 2,5 млн в 1 мм<sup>3</sup>
2. Снижение гемоглобина ниже 80 г/л
3. Появление циркуляторных нарушений – одышки, тахикардии

Особенности переливания

- Переливается 3-хкратно отмытая эритроцитарная масса.

# Лечение геморрагического синдрома

- Наиболее целесообразно переливание тромбоцитов, полученных от ближайших родственников. Так же вводится внутривенно, струйно 400-600 мл свежзамороженной плазмы, внутривенно капельно 100-150 мл 5% раствора ЕАКК.

# *ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ*

- *обозначают по названиям тех зрелых и созревающих клеток, которые характеризуют опухолевую пролиферацию при каждом виде лейкоза.*

## Наиболее частыми формами являются:

- Хронический лимфолейкоз;
- Хронический миелолейкоз;
- Эритремия;
- Миелома.
- К более редким относят моноцитарный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема и другие.

# *ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ*

- *Неоднородная группа доброкачественных опухолевых заболеваний иммунокомпетентной системы, морфологическим субстратом которой являются зрелые и созревающие лимфоциты.*
- *Болезнь проявляется лимфоцитозом, дифференцировании лимфоцитарной пролиферацией в ККМ, увеличением лимфатических узлов, селезенки, печени.*

# Клиника

- Начальный период. Самочувствие больных удовлетворительное, отмечается лишь небольшое увеличение шейных и подмышечных узлов, умеренный лейкоцитоз (до 10-15) и лимфоцитоз (50-70). Это объясняется тем, что в течение многих лет ХЛЛ не имеет опухолевой прогрессии, поэтому больные чувствуют себя удовлетворительно и продолжают работать. Лейкемический процесс в этой стадии захватывает лишь лимфоидную ткань ККМ, лимфатических узлов и селезенке, не подавляя другие ростки кроветворения.

# Развернутая стадия

- Нарастает общая слабость, потливость, субфебрилитет, тяжесть в правом подреберье, снижение аппетита, становится неустойчивым стул.
- При объективном исследовании обнаруживается генерализованное увеличение лимфатических узлов (так же внутригрудных, забрюшинных). Периферические лимфоузлы увеличиваются до 2- 3 см., мягковатой консистенции, безболезненные при пальпации, не спаяны между собой и окружающими тканями. Могут быть неспецифические поражения кожи (к специфическим относятся лимфомы кожи и эритодермии).
- Пальпируется увеличенные печень и селезенка. Если в селезенке развивается инфаркт или геморрагии, то это проявляется резкими болями в левом подреберье и лихорадкой.
- На 3-6 году заболевания в результате лейкозной инфильтрации костного мозга возникает анемия (в т. ч. аутоиммунная), тромбоцитопения, геморрагический синдром. Нарастает лейкозная интоксикация, обнаруживается похудание. Может быть холестатический синдром с кожным зудом (увеличенные лимфатические узлы сдавливают общий желчный проток).

# В терминальной стадии

- все выше указанные симптомы резко усиливаются. Больные становятся кахектичными, появляются признаки тяжелой интоксикации и даже септических состояний. Во внутренних органах развиваются выраженные дистрофические изменения с нарушением функции всех систем (сердечная, почечная, печеночная недостаточность). Нередко наблюдаются тяжелые формы иммунного геморрагического синдрома. Иногда возникает бластный криз (1-4% случаев), на фоне которого развиваются некрозы различной локализации.

# Формы хронического лимфолейкоза:

- *Доброкачественная.* Медленное, на протяжении нескольких лет нарастание лейкоцитоза или лимфоцитоза.
- *Прогрессирующая (классическая).* Начинается как и доброкачественная, но количество лейкоцитов нарастает от месяца к месяцу, как и величина лимфатических узлов.
- *Опухолевая форма.* Значительное увеличение лимфоузлов и их плотная консистенция при низком лейкоцитозе.
- *Спленомегалическая.*
- *Костномозговая.*
- *ХЛЛ, осложненный цитоллизом.*
- *Пролимфоцитарная.*
- *Протекающая с парапротеинемией.*
- *Волосатоклеточная.*
- *T-форма.*

# *Осложнения:*

- Гипогаммаглобулинемия.
- Нейролейкемия (ослабление слуха, шум в ушах).
- Экссудативный плеврит.
- Саркоматозный рост в лимфатических узлах.
- Острая почечная недостаточность.

- **Прогноз жизни** – от нескольких месяцев до 20-30 лет, в среднем 75 месяцев.
- **Причины смерти:** инфекционные осложнения, аутоиммунные конфликты, тяжелая дистрофия органов, трансформация в лимфосарокому.

# ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

- Режим больного
- Цитостатическая терапия
- Лечение лимфоцитозом
- Лучевая терапия
- Спленэктомия
- ГКС
- Лечение инфекционных осложнений

## Цитостатики

- *Хлорбутин* – 4-10 мг/день.
- *Циклофосфан* - 8-14 г/курс внутривенно или внутримышечно по 400 мг ежедневно.
- *Пафензил* – используют при значительном лейкоцитозе, значительном увеличении лимфоузлов и спленомегалии. По 25-75 мг ежедневно или через 1-3 дня.
- *Проспидин* – внутривенно или внутримышечно по 50-75 мг.
- *Спиробромин*- внутривенно по 500-800 мг 1 раз в день 10-12 дней. При поражении внутригрудных лимфоузлов – внутривенно по 500-1000 мг после эвакуации экссудата.

- Лимфоцитоз

- Применяют при гиперлейкоцитозе более  $200 \times 10^9/\text{л}$ , анемии, тромбоцитопении, резистентности к цитостатикам.

- Лучевая терапия

- При резком увеличении отдельных групп лимфатических узлов и селезенки, генерализованной лимфаденопатии, по 1,5-2 Гр.

- Спленэктомия

Показания:

- Спленомегалия, не поддающаяся влиянию лучевой и цитостатической терапии и создающая выраженный абдоминальный дискомфорт, компрессию отдельных органов брюшной полости.

- Лечение ГКС

Показания:

- Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, развивающиеся на фоне хронического лимфолейкоза. Преднизолон по 10 мг.

- Сублейкемический вариант хр. лимфолейкоза - когда невозможно использовать лучевую или цитостатическую терапию или заболевание резистентно.

- Цитопения в результате лечения цитостатиками.

# *ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ*

- *Заболевание опухолевой природы, возникающее из клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм.*

# *Клиника*

- Хроническая стадия (начальная).
- Прогрессирующая (развернутая).
- Бластный криз (терминальная).

## *Клиника*

- На ранних этапах хронической стадии больные чувствуют себя хорошо, редко отмечают общую слабость, утомляемость. Нередко увеличены размеры печени и селезенки. Чаще всего первым симптомом болезни является нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов.

## *Клиника*

- Через 2-10 лет и больше развивается прогрессирующая стадия, которая может длиться 2-5 лет и характеризуется ухудшением общего состояния, значительным нарастанием количества лейкоцитов, в основном за счет миелоцитов и промиелоцитов, гепатомегалией, спленомегалией, оссалгиями, анемией, тромбоцитопения, увеличение лимфоузлов. В этой стадии наблюдаются инфаркты селезенки и перисплениты.

- Далее в стадию бластного криза.

Клинически это проявляется внезапным изменением всех картины болезни: либо начинает быстро расти селезенка и в ней появляются инфаркты, либо без видимой причины повышается температура тела, либо появляются сильные головные боли в костях, либо плотные очаги сакроматозного роста в коже, лимфатических узлах.

# *ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА*

- Цитостатическая терапия
- Лечение  $\alpha 2$  – ИФ
- Лучевая терапия
- Лейкоцитоферез
- Спленэктомия
- Симптоматическая терапия
- Трансплантация костного мозга

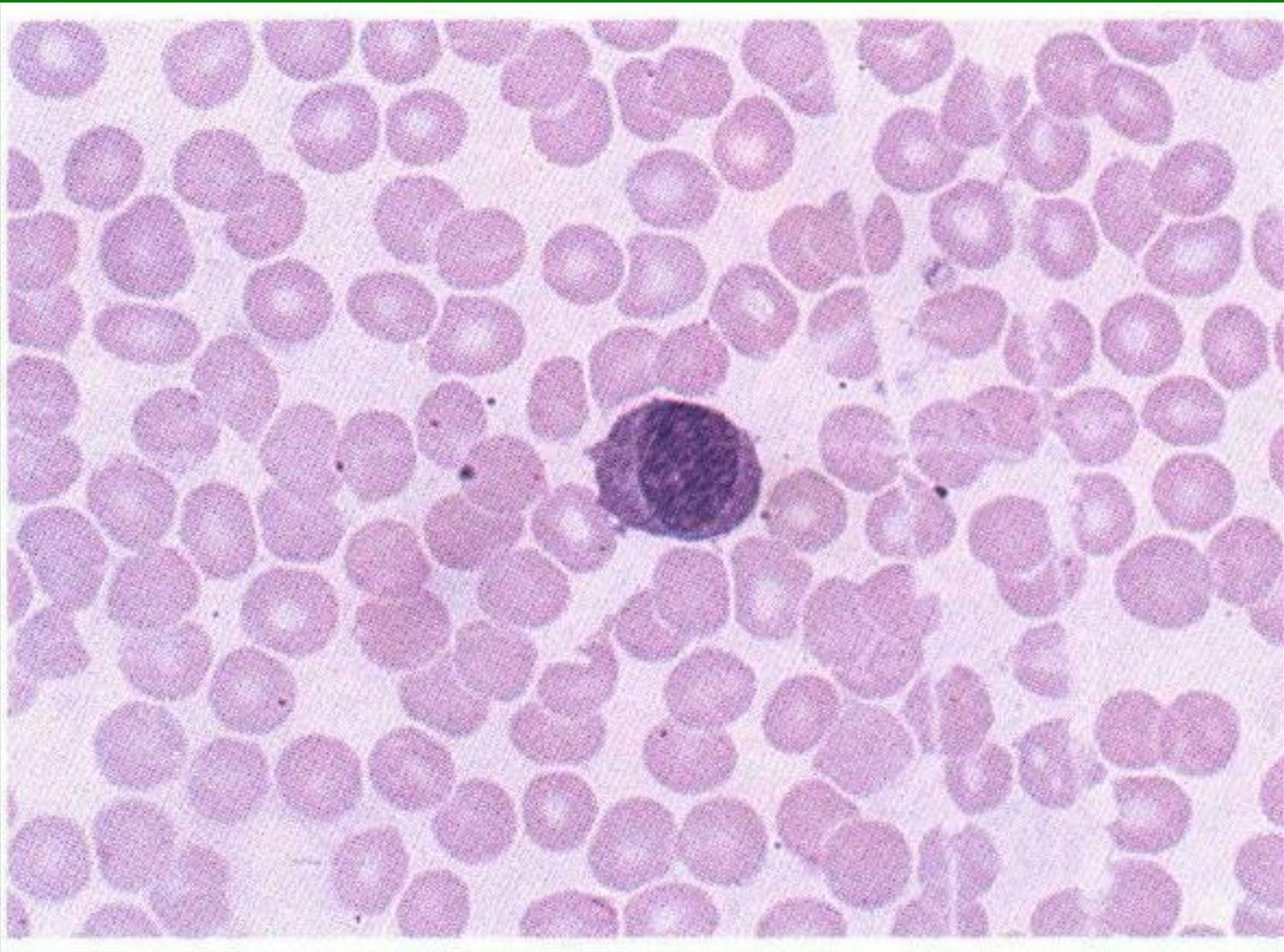
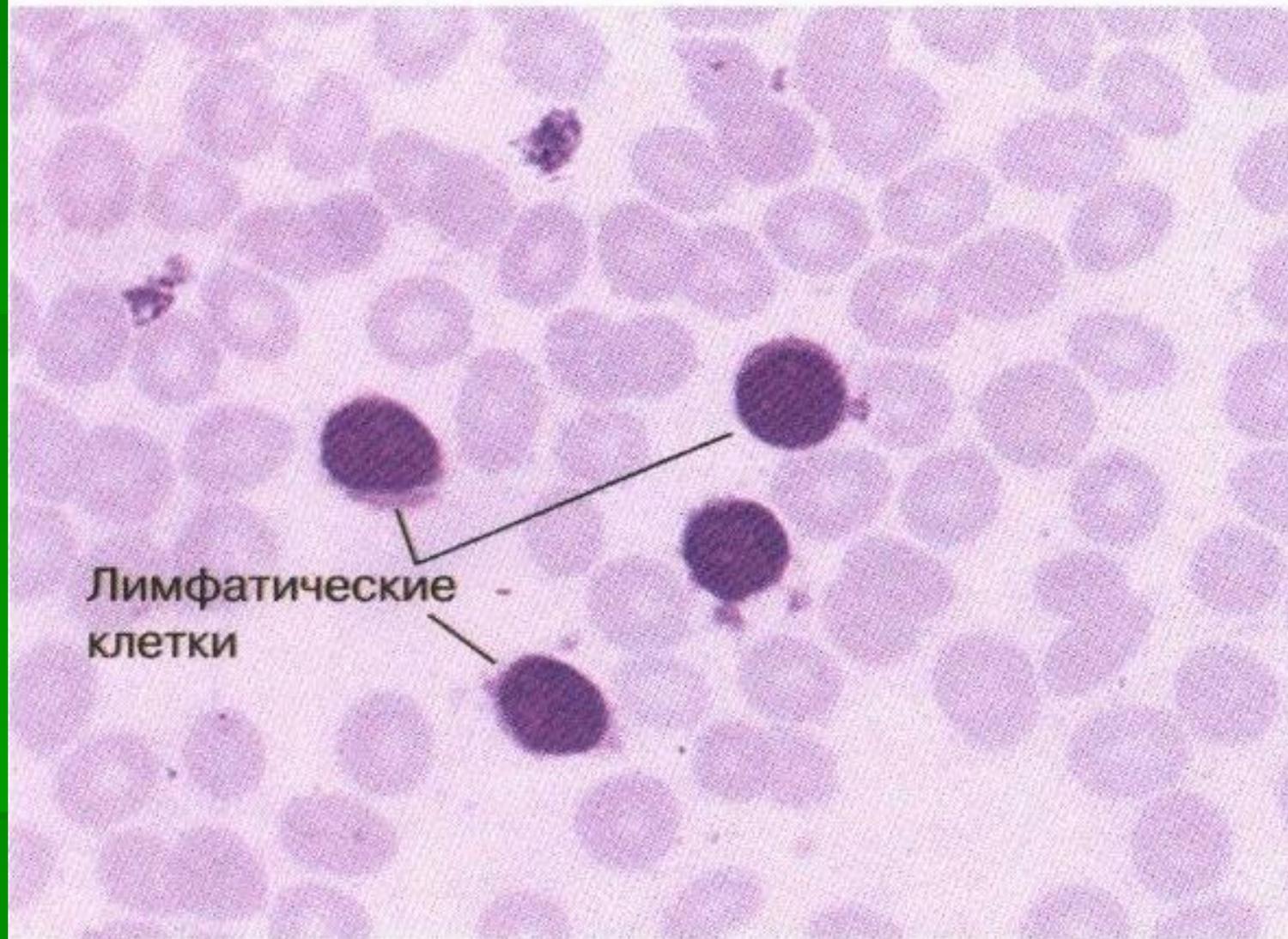
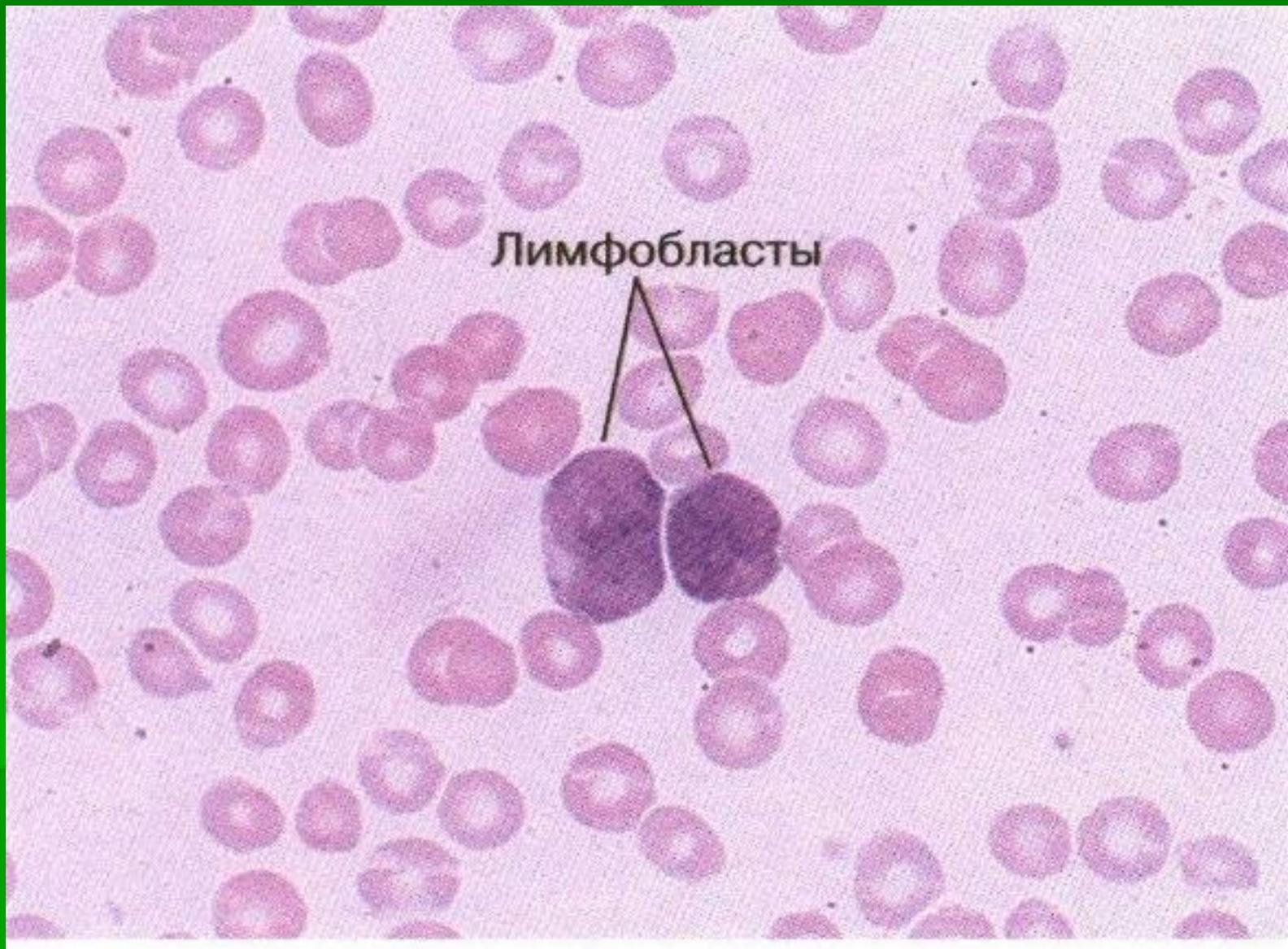


Рис. 1-6. Плазматическая клетка в крови при кори



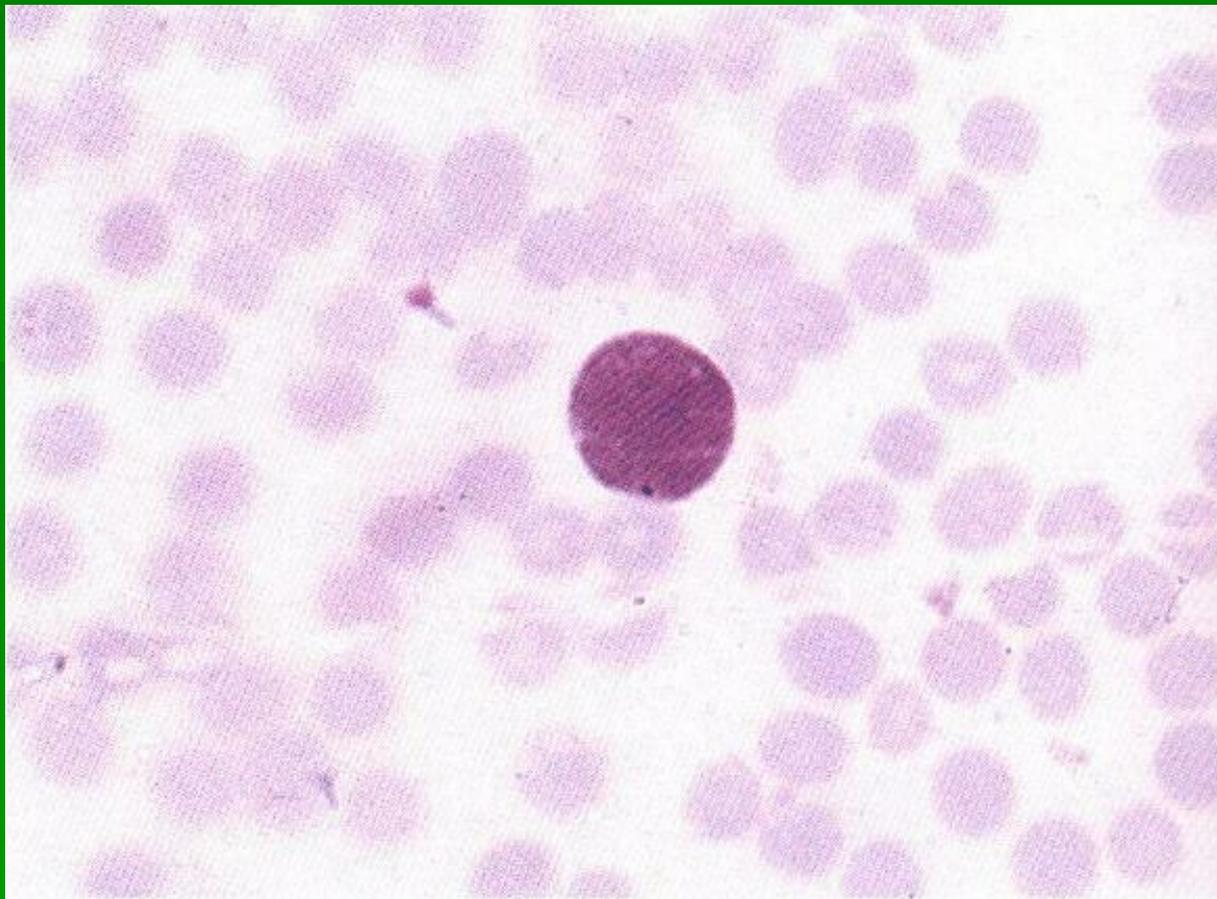
Лимфатические клетки крови при  
волосато-клеточном лейкозе.



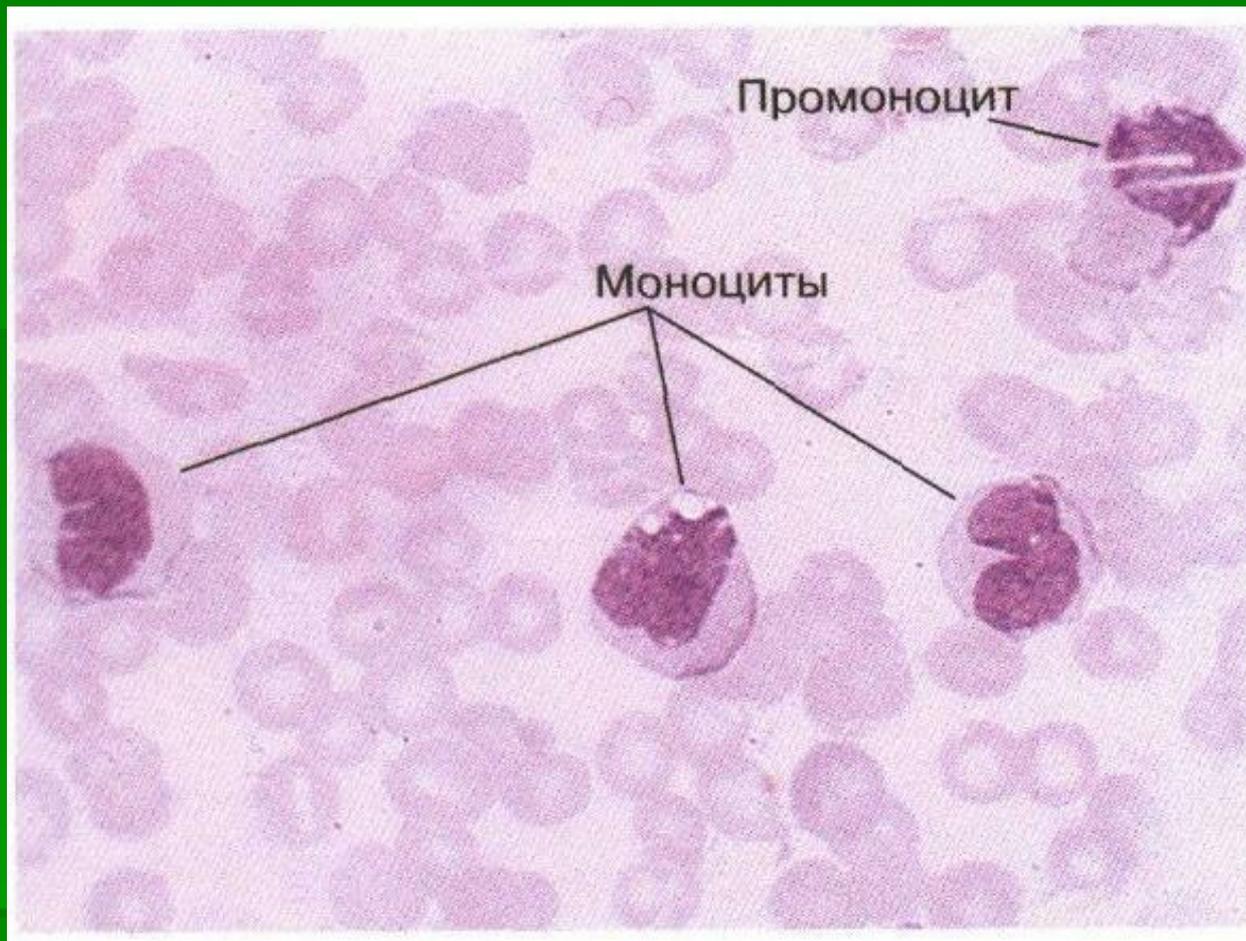
Лейкозные лимфобласты в крови при остром лимфобластном лейкозе



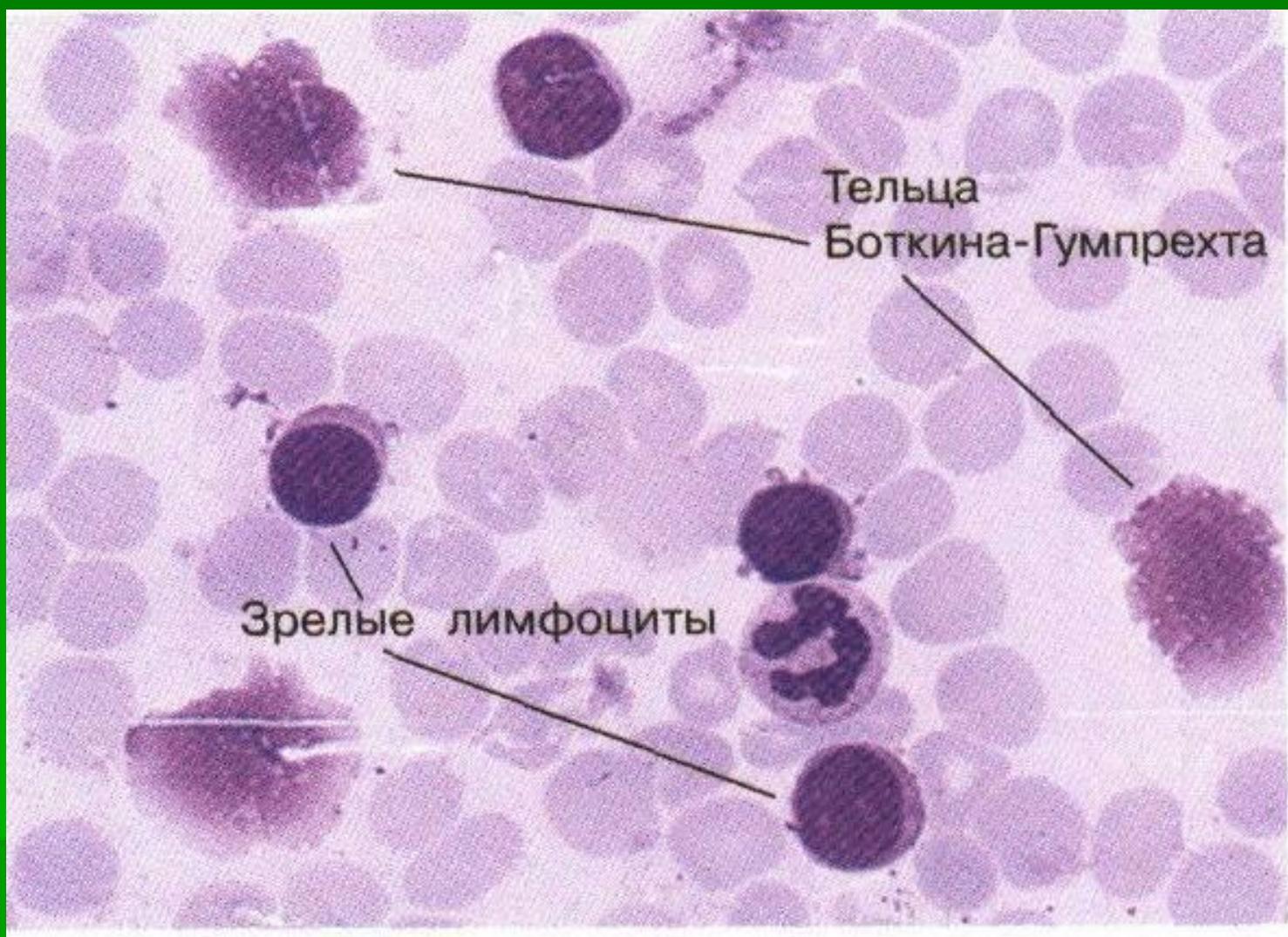
Бласты в крови при остром  
миелобластном лейкозе



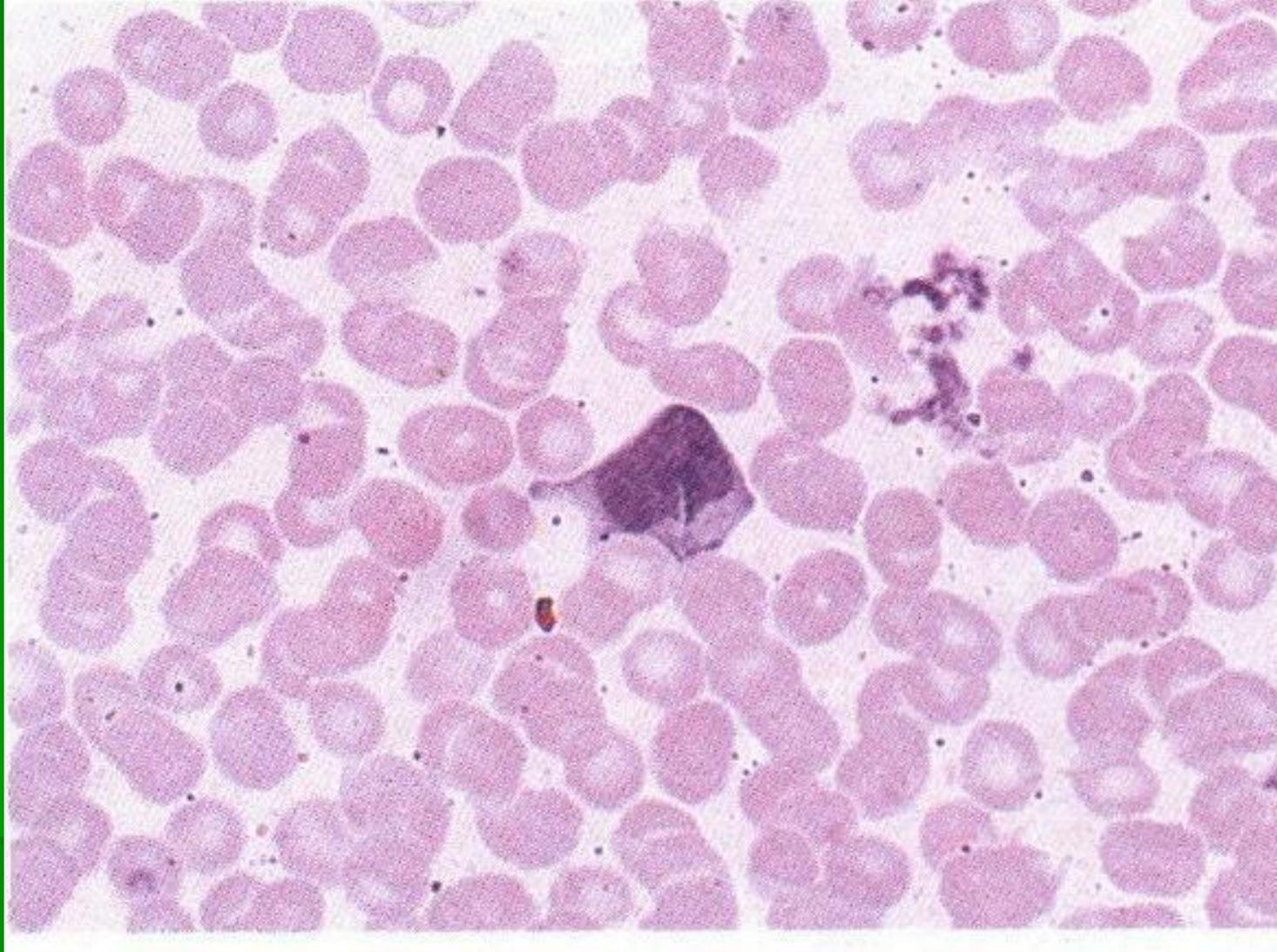
Атипичный промиелоцит в крови при остром промиелоцитарном лейкозе



Мазок крови при хроническом  
моноцитарном лейкозе



Мазок крови при хроническом  
лимфолейкозе



Атипичный мононуклеар в крови при  
инфекционном мононуклеозе