БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РЕФЕРАТ

На тему:

«Острые лейкозы. Агрунолоцитоз. Лимфопролиферативные заболевания»

МИНСК, 2008

**Острые лейкозы**

Гемобластозы

Гематосаркомы – лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина)

Лейкозы

Хронические

Острые

Первично поражается костный мозг

Формы с местным опухолевым ростом вне костного мозга

В основе деления Л на острые и хронические лежит морфология клетки.

Острые лейкозы – гетерогенная группа опухолевых заболеваний, при которых костный мозг поражается бластами – морфологически незрелыми клетками, при этом вытесняются элементы кроветворения в костном мозге и инфильтрация бластами внутренних органов.

Частота встречаемости 5 на 100 000 населения в год

ЭТИОЛОГИЯ

Неизвестна

Предрасполагающие факторы:

* Ионизирующее излучение
* Химио- и радиотерапия других опухолей
* 20% ОЛ следствие курения
* Бензол
* При врождённых заболеваниях за счёт повышенной хромосомной нестабильности
* Т-клеточный вирус – 1
* Обменная (эндогенная) теория: накопление метаболитов триптофана и тирозина

ПАТОГЕНЕЗ

1) ОЛ - следствие мутации в генетическом материале кроветворной клетки, которая, размножаясь, образует опухолевый клон

2) Диссеминация опухолевых клеток – метастазирование по кроветворной системе

3) Опухолевая прогрессия – в её основе повышенная изменчивость хромосом и образование новых субклассов, из-за которых изменяются свойства опухоли

КЛАССИФИКАЦИЯ

ФАБ – классификация

I – Нелимфобластные, миелогенные (миелоидные) лейкозы, подразделяются на 8 типов

II – Лимфобластные – 3 типа

III – Миелопоэтические дисплазии или миелодиспластический синдром – 4 типа

Цитохимическая характеристика ОЛ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Пероксидаза | Липиды | Гликоген  | Нафтилэстераза |
| ОЛЛ | -- | -- | + в виде гранул | -- |
| ОМЛ | + | + | + в диффузном виде | + |
| Недифференцированныйлейкоз | -- | -- | -- | -- |

Пролиферация лейкемических клеток

Вне костного мозга

В костном мозге

Другие органы с развитием болевого синдрома и симптоматикой сдавления

Угнетение нормального кроветворения

Бластные клетки в крови

Лимфаденопатия, увеличение печени, селезёнки

ЦНС

Распад бластных клеток с повышением содержания мочевой кислоты в сыворотке и развитием гиперурикемической нефропатии

Гранулоцитопения

Тромбоцитопения

Анемия

Инфекционные осложнения

Геморрагический синдром

ЛЕЧЕНИЕ

Основной принцип лечения – максимально полное удаление лейкозных клеток на всех этапах.

Стадии ОЛ:

* + начальная
	+ разгара
	+ ремиссия полная, неполная
	+ рецидив
	+ терминальная

Есть 2 популяции клеток – пролиферирующая и непролиферирующая. Пролиферирующая находится в митотической фазе цикла, на неё действует полихимиотерапия. Определённые препараты действуют в определённые фазы цикла – 6-меркаптопурин, циклозан; некоторые на весь цикл – винкристин, циклофосфан, преднизолон.

Терапия должна быть:

* + интенсивной, длительной
	+ сочетать циклоспецифические и циклонеспецифические препараты

!!Стабильная и длительная ремиссия – это 5 лет и более

Программа CALGB

Курс I – индукция ремиссии (4 нед). Препараты дают на мг/м2

Курс II – ранняя интенсификация (4 нед)

Курс III – ЦНС-профилактика и межкурсовая поддерживающая терапия (12 нед)

Курс IV – поздняя интенсификация (8 нед)

Курс V – длительная поддерживающая терапия (до 24 месяцев от момента установления диагноза)

Если есть рецидив или рефрактерные формы, используют специальные схемы – 5-дневная RACOP, COAP, COMP, а затем основная схема

Терапия нелимфобластного лейкоза – «7+3»: цитозин-арабинозид 7 дней, затем даунорубицин 3 дня

Препараты, применяемые для лечения ОЛ:

1) Алкилирующие соединения, нарушающие синтез НК - циклофосфан

2) Антиметаболиты – предшественники НК:

- 6-меркаптопурин

- метотрексат

3) Антимитотические средства – блокируют митоз в стадии метафазы путём денатурации тубулина

винкристин

4) Противоопухолевые а/б – антрациклины, подавляют синтез ДНК и РНК

рубомицин

5) Ферменты:

L-аспарагиназа разрушает L-аспарагин, т.к. у бластов в нём повышенная потребность

6) ГКС

- преднизолон 60 мг/м2

На фоне полихимиотерапии обязательна терапия прикрытия:

* А/б терапия
* Дезинтоксикационная терапия, включая гемосорбцию, плазмаферез
* Заместительная компонентная терапия при глубокой цитопении (переливание Эр-массы, тромбоцитов)
* Аллопуринол 600 мг/м2 из-за массивного клеточного распада
* Увеличение объёма жидкости до 3 литров
* Растворы АК и жировые эмульсии
* Профилактика вирусных и грибковых осложнений

Агранулоцитоз

Агранулоцитоз – снижение уровня лейкоцитов ниже 1\*109/л или уровня гранулоцитов ниже 0.75\*109/л.

Нейтрофилы высвобождаются костным мозгом со скоростью около 7 млн/мин, живут 2-3 суток, составляют 60-70% от общих лейкоцитов крови.

Абсолютное число нейтрофилов – АЧН = лейкоциты\*(% палочкоядерных + % сегментоядерных)\*0.01

Главная функция этих клеток – фагоцитоз. Снижение содержания гранулоцитов в крови и нарушение их фагоцитарной способности приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

1. Миелотоксический агранулоцитоз – результат воздействия ИИ, цитостатиков

Механизмы: цитолитический, антиметаболический

1. Иммунный агранулоцитоз
* действие аутоАТ, имеющихся в организме (при СКВ)
* действие антител, синтезирующихся после принятия лекарственных препаратов, оказавшихся гаптенами (диакарб, амидопирин, аспирин, барбитураты, фенацетин, новокаинамид, левамизол, индометацин)

### КЛИНИКА

1. Инфекционный процесс с выраженной интоксикацией
2. Лихорадка с ознобом
3. Инфицированные язвы на слизистых и коже
4. Пневмонии
5. Энтеропатия (вплоть до некротической)
6. Лимфопрлиферативный синдром: лимфоаденопатия, увеличение печени и селезёнки

### ЛЕЧЕНИЕ

* 1. Госпитализация в условия изолятора
	2. Создание асептических условий (УФО воздуха в палате, маски, бахилы)
	3. Правильное питание – не провоцировать метеоризм, перевод на парентеральное питание по показаниям
	4. Антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты, деконтаминация кишечника
	5. Антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты, деконтаминация кишечника
	6. ГКС при аутоиммуном А преднизолон 100 мг/сутки. При гаптеновом А ГКС противопоказаны
	7. Лечение основного заболевания
	8. Трансплантация костного мозга
	9. Симптоматические средства
	+ противогрибковые препараты – амфотерецин В 1 мг/кг в/в 3 раза в неделю или интраконазол 5-10 мг/кг/сутки
	+ противовирусная терапия – ацикловир в/в по 5 мг/кг каждые 8 часов; орально – ганцикловир 3 г/сутки; Ig IVIG 0.5 г/кг в/в через день 3 раза в неделю
	1. Применение рекомбинантных факторов роста (G-CSF, GM-CSF)
	2. При ПХТ с метотрексатом в высоких дозах применяют лейковорин
	3. Обработка полости рта дезинфицирующими растворами (хлоргексидин 0.05-0.12%, натрия гидрокарбонат)

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ, ПЛАЗМОЦИТОМА, ЛИМФОГРУЛЕМАТОЗ)

Все лимфопролиферативные заболевания имеют общее происхождение из клеток лимфатической системы (т.е. иммунной). К ним относятся:

* хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);
* плазмоцитома;
* лимфогранулематоз (ЛГМ).

Хронический лимфолейкоз

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

* составляет 30% от всех лейкозов;
* заболеваемость: 3-35 на 100000;
* 20/100000 в возрасте старше 60 лет;
* М : Ж = 2 : 1;
* В-клеточный иммунофенотип обнаруживается в 96%, Т-клеточный – в 2,5%.

В 100% случаев обнаруживаются хромосомные абберации, в т.ч.: делеция длинного плеча 13-й хромосомы (55%), 11-й (18%). При Т-клеточном лейкозе – трисомия 7 пары хромосом.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадия ХЛЛ | Клинические проявления | Продолжительность жизни |
| 0 | Т-лимфоцитоз | > 150 мес. |
| 1 | Лимфоцитоз и ЛАП | 100 мес. |
| 2 | Сплено- или гепатомегалия | 71 мес. |
| 3 | Анемия, Hb < 110 г/л, Ht < 33% | 19 мес. |
| 4 | Тромбоцитопения | 19 мес. |

Лимфоузлы размерами с грецкий орех, мягкие, тестоватой консистенции, не спаяны между собой, шея сглажена.

ОАК: лейкоцитоз, лимфоцитоз, есть пролимфоциты, ускоренная СОЭ, тени Гумпрехта, снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, нейтрофилы – лишь 1-2%.

Тени Гумпрехта:

* характерный лабораторный признак ХЛЛ;
* представляют собой разрушенные ядра лимфоцитов;
* их количество не является показателем тяжести процесса (т.е. артефакт);
* в жидкой крови их нет, но есть на стекле (появляются при проведении по этому стеклу другим стеклом, в результате чего лимфоциты разрушаются);
* имеют диагностическое значение на ранних этапах.

Дифференциальная диагностика:

* проводится с другими заболеваниям лимфопролиферативной группы, такими как ЛГМ, макроглобулинемия Вальденстрема (макроглобулин – это пентамер IgM), плазмоцитома;
* решить: это лимфома с лейкемизацией или лейкоз с отсевом.

Осложнения:

* повышение восприимчивости к инфекциям: дефект иммунного ответа – нарушение взаимодействия Т- и В-лимфоцитов;
* при гиперплазии лимфатических фолликулов бронхиального дерева и инфильтрации опухолевыми клетками самой легочной ткани – ателектазы, нарушение вентиляции, а при присоединении анаэробной флоры – гангрена;
* частые флегмоны (в т.ч. от инъекций), присоединение внутрибольничных инфекций;
* плеврит (парапневмонический, туберкулезный);
* туберкулез (вследствие иммунодефицита);
* лимфатическая инфильтрация плевры; при разрыве лимфатического протока – хилоторакс;
* генерализованный герпес (вплоть до летального исхода);
* в терминальной стадии – саркомный рост (гипертермия, отдифференцировать от ТБ и др.);
* при инфильтрации паренхимы почек – ХПН;
* синдром цитолиза: гемолиз и анемия, ретикулоциты в крови, тромбоцитопения вплоть до геморрагического синдрома.

ЛЕЧЕНИЕ ХЛЛ

* первоначальная цитостатическая терапия:
* при лейкоцитозе и умеренной ЛАП: лейкеран (хлорбутин) 4-10 мг 1 раз в день; контроль лейкоцитоза, размеров л/у; терапия поддержания: 4-8 мг через день – индукция клинической компенсации;
* при умеренном лейкоцитозе и выраженной ЛАП: циклофосфан (эндоксан) 200-400 мг внутрь 1 раз в сутки; прерывистая терапия 200-300-400 мг 1 раз в день 10 дней внутрь (5 приемов), после двухнедельного перерыва – повторить курс.
* программы ПХТ ХЛЛ:
* СНОР – циклофосфамид, винкристин, адриамицин, преднизолон;
* СОР – циклофосфамид, винкристин, преднизолон;
* САР – циклофосфамид, адриамицин, преднизолон;
* М2 – циклофосфамид, кармустин, винкристин, мелфалан, преднизолон.
* флударабин (FAMP);
* новые препараты:
* гемцитабин;
* кладрибин (2-chlorodesoxyadenosine);
* мабтера (ритуксимаб – химерные антитела против поверхностного В-клеточного CD20);
* антитела Campath-1H (анти-CD52).

Парапротеинемические лейкозы – это опухоли, секретирующие моноклональные Ig или их фрагменты, хорошо выявляющиеся при электрофорезе.

Клинические особенности:

* синдром белковой патологии:
* нефропатия (вторичный амилоидоз);
* полинейропатия;
* гипервискозность крови до комы;
* нарушения гемостаза;
* нарушения гуморального иммунитета;
* гиперурикемический синдром (типа вторичной подагры).

Иммуноглобулин-секретирующие лимфомы:

* множественная миелома;
* солитарная плазмоцитома;
* макроглобулинемия Вальденстрема;
* лимфомы с моноклональной секрецией Ig;
* болезни тяжелых Ig;
* трудноклассифицируемые Ig-секретирующие опухоли.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Радужный Н.Л. Внутренние болезни Мн: ВШ, 2007, 365с
2. Пирогов К.Т Внутренние болезни, М: ЭКСМО, 2005
3. Сиротко В.Л, Все о внутренних болезнях: учебной пособие для аспирантов, Мн: ВШ, 2008 г.