ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Определение. Дифференцирующиеся опухоли системы крови, опухолевым субстратом при которых являются созревающие и зрелые клетки.

Общая особенность – длительно могут оставаться на стадии моноклоновой (доброкачественной) опухоли, при которой происходит пролиферация одной и более линий на уровне стволовой клетки с сохранением признаков терминальной дифференцировки.

Чаще 30-50 лет, в 30% - старше 60 лет

Этиология: полиэтиологичность (ионизирующая радиация, вирусы, химикаты, наследственность)
Патогенез: см. Острые лейкозы
Классификация:
1.Хронический лимфолейкоз
2.Хронические миелопролиферативные заболевания
-хронический миелоцитарный лейкоз (хр. миелолейкоз) – ассоциирован с филадельфийской хромосомой
-хронический моноцитарный лейкоз
-истинная или эссенцальная полицитемия (эритремия или болезнь Вакеза)
-эссенциальная тромбоцитемия (мегакариоцитарный миелоз)
-сублейкемический миелоз (первичный миелофиброз с миелоидной метаплазией, миелоидная спленомегалия, остеомиелосклероз)

Хронический лимфолейкоз

- *Определение.* Доброкачественная опухоль лимфатической ткани с дальнейшим поражением костного мозга. Субстрат опухоли – зрелые лимфоциты (но неполноценные).
- *Клиника:*

I – начальная стадия – многие годы только лимфоцитоз в анализе крови, лимфоузлы нормальных размеров, но могут увеличиваться при инфекциях.
II – развернутая – интоксикационный синдром, лимфаденопатия (безболезненные, подвижные), спленомегалия, в крови – лейкоцитоз с абсолютным выраженным лимфоцитозом
III – терминальная (поликлоновая) – инфекционные осложнения, геморрагический, анемический синдромы.

Часто – аутоиммунные реакции (анемия, тромбоцитопения), наклонность к канцерогенезу (желудок, кишка, легкие).

- *Формы:*

-Доброкачественная (отсутствие лимфобластов, угнетение нормальных ростков кроветворения, нет выраженной гиперплазии лимфоузлов, гепатомегалии, редко – инфекционные осложнения)
-Прогрессирующая
-Спленомегалическая
-Опухолевая (с резкой лимфаденопатией, лимфосаркома)
-Форма Сезари – Т-клеточная (прогрессирующая инфекция кожи, эритема, зуд)
-Волосатоклеточный лейкоз – В-клеточный
-Цитолитическая (аутоиммунный гемолиз)

- *Диагностика:*

1.Клинический анализ крови: лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом, тени Боткина-Гумпрехта. Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения. В терминальной стадии – метастатическая анемия
2.Миелограмма – замещение костного мозга зрелыми лимфоцитами
3.Иммунофенотипирование (иммуноцитохимическое и иммуногистохимическое исследования)
4.Биопсия лимфатического узла (при его размере более 2 см) для диф. диагностики
5.Лучевые методы диагностики (УЗИ, КТ грудной и брюшной полости)

- *<u>Дифференциальная диагностика лимфаденопатии:</u>*

1.Инфекции:
а) острый и хронический неспецифический лимфаденит;
б) вирусные (инфекционный мононуклеоз, герпес),
в) бактериальные (туберкулез, бруцеллез),
г) грибковые (гистоплазмоз),
д) хламидийные,
е) вызванные спирохетами (сифилис),
ж) паразитарные (токсоплазмоз) .
2.Диффузные болезни соединительной ткани.
3. Метастазы солидных опухолей
4. Онкогематологические заболевания (лимфомы)
5.Прочие заболевания (саркоидоз, амилоидоз).

- *Лечение*

-Цитостатики (хлорбутин, циклофосфан) – при развернутой стадии, прогрессировании лимфаденопатии, спленомеглии, лейкоцитоза
-Глюкокортикоиды – при аутоиммунной анемии, тромбоцитопении
-Антибиотики, гамма-глобулин
-Локальная лучевая терапия
-Пересадка костного мозга

Хронический миелолейкоз

- *Определение*. Миелопролиферативное заболевание, характеризующееся клональным распространением патологических полипотентных стволовых клеток, имеющих хромосомную аномалию. Субстрат опухоли – миелоидные клетки предшественники миелоидного, эритроидного, мегакариоцитарного рядов – гранулоциты (нейтрофилы, могут быть также эозинофилы, базофилы). Чаще болеют мужчины 30-70 лет.
- *Этиология.* В основе – мутация: *Ph^1-хромосома (филадельфийская хромосома)* – транслокация части длинного плеча 22 хромосомы на 9 хромосому. В результате образуется химерный ген bcr-abl, кодирующий специфический белок, обладающий тирозинкиназной активностью.
- *Клиника.*

1.Синдром опухолевой интоксикации (похудание, слабость, лихорадка, боли в суставах и костях, зуд)
2.Синдром опухолевой пролиферации (гепатоспленомегалия, боли в левой подреберье)
3.Анемический синдром
4.Геморрагический синдром (тромбоцитопения, петехиально-синячковый тип кровоточивости)
5.Синдром тромботических осложнений (тромбоцитоз, инфаркты, инсульты, тромбоэмболии)

I – Хроническая фаза (слабость, потливость, похудание, реже субфебрилитет, спленомегалия,

- в анализе крови – нейтрофильный лейкоцитоз до $20x10^9$ /л со сдвигом влево до миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов (!не более 5%), тромбоцитоз, умеренная анемия, эозинофильно-базофильная ассоциация)

Признаки неблагоприятного прогноза в виде трансформации заболевания в прогрессирующую и бластную фазы: возраст старше 60 лет, бласты в крови более 3% и в костном мозге более 5%, базофилия более 7%, тромбоцитоз более 700, выраженная спленомегалия.

II – Прогрессирующая или развернутая фаза, фаза акселерации (выраженная слабость, потливость, лихорадка, прогрессирующая спленомегалия до пупка или малого таза, иногда с развитием инфарктов селезенки;

- в анализе крови – *лейкемоидная реакция* - резкий лейкоцитоз (миелоидная лейкемия – более 50 тыс. с наличием промежуточных форм), эозинофильно-базофильная ассоциация (базофилов более 20%), тромбоцитоз или тромбоцитопения, анемия, бласты более 15-30%.

III – Бластная или терминальная фаза (поликлоновая, бластный криз) – похудание, лихорадка, выраженная спленомегалия, потливость, боли в костях, лейкемиды в коже, миокарде, печени, селезенке, лимфоузлах, яичках, мозговых оболочках (экстрамедуллярные инфильтраты);

- в анализе крови – метапластическая анемия, тромбоцитопения, бласты более 30%.

- *Диагностика*

1.Клинический анализ крови (лейкоцитоз со сдвигом влево до «промежуточных форм»: миелоцитов, промиелоцитов, эозинофильно-базофильная ассоциация, в прогрессирующей стадии – бласты более 15 %, анемия, тромбоцитопения или тромбоцитоз)

2.Миелограмма (доминирование гранулоцитарного ростка, соотношение L/эр=10/1 - 20/1, в терминальной стадии – бласты более 30%)

3.Цитогенетическое (выявление в гранулоцитах Ph-хромосомы), молекулярно-генетическое исследование (выявление химерного гена bcr-abl)

4.Цитохимическое исследование (уменьшение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов периферической крови).

- *Дифференциальная диагностика лейкемоидной реакции*

-сепсис

-онкопроцесс (рак желудка)

-ХПН

-туберкулез

- *Дифференциальная диагностика спленомегалии*

-Болезни крови (лейкозы, лимфомы, гемолитическая анемия)

-Инфекции (сепсис, инфекционный эндокардит, мононуклеоз, сифилис, бруцелез, туберкулез)

-Паразитарные инвазии (малярия, шистосоматоз, лейшманиоз)

-Болезни печени (ЦП, тромбоз селезеночной вены, болезнь Бадда-Киари)

-ДЗСТ (синдром Фелти при РА)

-Болезни накопления (амилоидоз, болезнь Гоше)

-Болезни селезенки (опухоли, кисты, абсцессы)

- *Лечение*

Цель – максимальное подавление опухолевого клона.

1.Трансплантация аллогенного костного мозга (наилучший результат в первые 12 месяцев от постановки диагноза)

2.Интерферонотерапия (интрон, пегинтрон, реаферон)

3.Химиотерапия (миелосан, гидроксимочевина)

4.Ингибиторы тирозинкиназы (гливен)

5.Лучевая терапия (облучение селезенки)

6. Лейкаферез.
7.Генно-инженерная терапия (иматиниб) – 8-летняя выживаемость 85%

Эссенциальная полицитемия (болезнь Вакеза)

- *Определение.* Доброкачественная опухоль, субстратом которой является клетка – предшественница миелопоэза II-III ст.
  В основе – мутация JAK2-гена.
  Болеют чаще пожилые мужчины.
- *Клиника*

I – начальная стадия (повышение уровня гемоглобина, эритроцитов, может быть наклонность к тромбоэмболиям)
II – развернутая (повышение не только гемоглобина, эритроцитов, но и лейкоцитов, тромбоцитов – панцитоз)

- *Плеторический синдром*: повышение ОЦК, клеток, вязкости крови и нарушение микроциркуляции.

-эритромелалгия (отек, гиперемия, резкая болезненность дистальных отделов нижних конечностей),
-кожный зуд, генерализованный, усиливается после горячего душа (повышение гистамина)
-красно-цианотичная кожа щек, носа, ушей, губ, кистей рук, красные склеры («кроличьи глаза»), красный язык
-вторичная АГ – у 40%
-тромбозы сосудов (гангрена нижних конечностей, инфаркт, инсульт, нарушение зрения, мезентериальный тромбоз, синдром Бадда-Киари)
-язвы желудка, ДПК рецидивирующие, рефрактерные (из-за нарушения микроцикуляции) – у 10-20%

- *Миелопролиферативный синдром:* гиперплазия трех ростков кроветворения (гранулоцитарно-моноцитарного, мегакариоцитарного эритроидного), экстрамедуллярное кроветворение

- гепатоспленомегалия,
- потливость, лихорадка.

- *Геморрагический синдром:* нарушение ретракции кровяного сгустка вследствие относительного дефицита фибриногена на фоне панцитоза (у 30%)
- *Вторичная подагра* (из-за повышенной гибели клеток на стадии их созревания с образованием мочевой кислоты) – у 10-20%

III – терминальная (анемия, выраженная спленомегалия, исход во вторичный миелофиброз, хронический миелолейкоз, острый миелоидный лейкоз)

- *Диагностика*

1.Клинический анализ крови (повышение гематокрита более 60 у мужчин, более 50 у женщин, гемоглобина более 185 у мужчин, более 165 у женщин, эритроцитов более 6 млн. у мужчин, 5,5 млн у женщин, затем лейкоцитов со сдвигом влево до миелоцитов, эозинофилов, базофилов, тромбоцитов более 400 тыс., снижение СОЭ.
2.Миелограмма (панмиелоз с преобладанием гранулоцитов)

3.Цитохимическое исследование клеток периферической крови (повышение ЩФ нейтрофилов)

- *Дифференциальная диагностика эритроцитоза*

Абсолютный эритроцитоз:

-Гипоксия при СН, ДН, ВПС, синдром ночного апноэ

-Повышение образования эритропоэтина (опухоли почек, печени, надпочечников, яичников, гидронефроз, поликистоз, стеноз ренальных артерий, прием андрогенов)

Относительный эритроцитоз:

-Потеря жидкости (диарея, рвота, ожоги, передозировка диуретиков)

- *Лечение*

1.Кровопускание по 400 мл 1-2 раза в месяц после предварительного введения реополиглюкина, гепарина

2.Эритроцитоферез

3.Дезагреганты (трентал, курантил, аспирин, клопидогрел, тикагрелол)

4.Цитостатики (гидроксимочевина, имифос, миелосан)

5.Интерферон альфа по 1-3 млн МЕ 2-3раза в неделю

6.Спленэктомия

7.Руксолитиниб (JAK1/2-ингибитор протеинкиназы)

Сублейкемический миелоз (миелофиброз)

- *Определение.* Разрастание соединительной ткани в костном мозге, наблюдаемое вслед за патологической пролиферацией миелоидной ткани (субстрат опухоли – клетка-предшественница миело- эритро- мегакариопоэза с частичной дифференцировкой в сторону тромбопоэза), выделяющей большое количество гуморальных факторов, стимулирующих выработку коллагена (тромбоцитарный фактор роста, TGFβ, Il-1, фактор роста фибробластов)
- Чаще в 50-65 лет
- *Клиника.* Развитие экстрамедуллярного кроветворения:
  - резкая спленомегалия (до малого таза), гиперспленизм, инфаркты селезенки
  - гепатомегалия с портальной гипертензией, ВРВП
  -тромбозы и кровотечения
  -лейкоцитоз со сдвигом до про- метамиелоцитов
  -эритроцитоз или анемия
  -тромбоцитоз

Исходы: печеночная, почечная недостаточность, тромбозы, трансформация в острый лейкоз

I- Пролиферативная фаза (субфебрилитет, потливость, похудание, спленомегалия; в крови – лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов, промиелоцитов, часто - эритроцитоз, тромбоцитоз, эозинофильно-базофильная ассоциация)

II- Склеротическая фаза (панцитопения, гиперспленизм, признаки гемолиза эритроцитов)

III- Фаза бластного криза

- *Диагностика*

1.Клинический анализ крови (см. выше)

2.Определени активности ЩФ нейтрофилов (резко повышена, в отличие от хронического миелолейкоза)

3.Миелограмма: в ранней стадии – увеличение число клеток-предшественников гранулоцитопоэза

4.Трепанобиопсия: в ранней стадии – гиперплазия гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, диспластические признаки (гигантские и микроформы мегакариоцитов), в поздней стадии – миелофиброз, при бластном кризе – бластные клетки более 20-30%.

5.Цитогенетическое исследование – отсутствие специфической аномалии Ph-хромосомы (в отличие от хр.миелолейкоза).

- *Лечение*

  В пролиферативной фазе – цитостатики (гидроксимочевина, миелосан), препараты интерферона, цитаферез, облучение селезенки.

  В склеротической фазе – лечение анемии (переливание отмытых эритроцитов), преднизолон.

  В фазу бластного криза – цитостатики в сочетании с глюкокортикоидами, компенсация анемии, тромбоцитопении.

  Спленэктомия

  Руксолитиниб