**Лейкозы**

**Острый лейкоз**

**Определение**

Острый лейкоз - миелопролиферативная опухоль, субстратом которой являются бласты, лишенные способности дифференцироваться в зрелые клетки крови.

**МКБ10:** С91.0 - Острый лимфобластный лейкоз.

С92.0 - Острый миелоидный лейкоз.

С93.0 - Острый моноцитарный лейкоз.

**Этиология**

Латентная вирусная инфекция, предрасполагающая наследственность, воздействие ионизирующей радиации способны вызывать соматические мутации в кроветворной ткани. Среди мутантных полипотентных клеток, близких к стволовой клетке, может сформироваться клон нечувствительный к иммунорегуляторным воздействиям. Из мутантного клона формируется интенсивно пролиферирующая и метастазирующая за пределы костного мозга опухоль, состоящая из бластов одного вида. Отличительной особенностью опухолевых бластов является неспособность к дальнейшей дифференциации в зрелые клетки крови.

**Патогенез**

Важнейшим звеном патогенеза острого лейкоза является конкурентное метаболическое подавление аномальными бластами функциональной активности нормальной кроветворной ткани и вытеснение ее из костного мозга. В результате возникают апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения с характерными геморрагическим синдромом, тяжелыми инфекционными осложнениями вследствие глубоких нарушений во всех звеньях иммунитета, глубокими дистрофическими сдвигами в тканях внутренних органов.

Согласно классификации FAB (кооперативная группа гематологов Франции, Америки и Британии, 1990 г.) выделяют:

· Острые лимфобластные (лимфоидные) лейкозы.

· Острые нелимфобластные (миелоидные) лейкозы.

Острые лимфобластные лейкозы подразделяются на 3 типа:

· L1 - острый микролимфобластный тип. Антигенные маркеры бластов соответствуют нулевым ("ни Т, ни В") или тимусзависимым (Т) линиям лимфопоэза. Встречается главным образом у детей.

· L2 - острый лимфобластный. Его с субстрат - типичные лимфобласты, антигенные маркеры которых такие же, как и при L1 типе острого лейкоза. Чаще встречается у взрослых.

· L3 - острый макролимфоцитарный и пролимфоцитарный лейкоз. Бласты имеют антигенные маркеры В-лимфоцитов, морфологически схожи с клетками лимфомы Беркитта. Этот тип встречается редко. Отличается очень плохим прогнозом.

Острые нелимфобластные (миелоидные) лейкозы делятся на 6 типов:

· М0 - острый недифференцированный лейкоз.

· М1 - острый миелобластный лейкоз без вызревания клеток.

· М2 - острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания клеток.

· М3 - острый промиелоцитарный лейкоз.

· М4 - острый миеломонобластный лейкоз.

· М5 - острый монобластный лейкоз.

· М6 - острый эритромиелоз.

**Клиническая картина**

В клиническом течении острых лейкозов выделяют следующие стадии:

***Начальный период (первично-активная стадия).***

В большинстве случаев начинается остро, часто в виде «гриппа». Внезапно повышается температура тела, появляются озноб, боли в горле, артралгии, резко выраженная общая слабость. Реже заболевание может впервые проявиться тромбоцитопенической пурпурой, рецидивирующими носовыми, маточными, желудочными кровотечениями. Иногда ОЛ начинается с постепенного ухудшения состояния больного, появления не выраженных артралгий, болей в костях, кровоточивости. В единичных случаях возможно бессимптомное начало заболевания.

У многих больных в начальный период ОЛ выявляется увеличение периферических лимфоузлов, умеренная спленомегалия.

***Стадия развернутых клинико-гематологических проявлений (первая атака).***

Характеризуется резким ухудшением общего состояния больных. Типичны жалобы на выраженную общую слабость, высокую лихорадку, боли в костях, в левом подреберье в области селезенки, кровоточивость. На этой стадии формируются клинические синдромы, типичные для ОЛ:

*Гиперпластический (инфильтративный) синдром.*

Увеличение лимфатических узлов и селезенки одно из самым типичных проявлений диссеминации лейкозной опухоли. Лейкозная инфильтрация нередко вызывает подкапсульные кровоизлияния, инфаркты, разрывы селезенки.

Печень и почки также бывают увеличенными вследствие лейкозной инфильтрации. Лейкозные фильтраты в легких, плевре, медиастинальных лимфоузлах проявляются симптомами пневмонии, экссудативного плеврита.

Лейкемическая инфильтрация десен с их набуханием, гиперемией, изъязвлениями обычное явление для острого моноцитарного лейкоза.

Локализованные опухолевые массы (лейкемиды) в коже, глазных яблоках, в других местах возникают при нелимфобластных (миелоидных) формах лейкоза на поздних стадиях заболевания. При некоторых миелобластных лейкозах лейкемиды могут иметь зеленоватый цвет ("хлорома") из-за присутствия в бластных клетках опухоли миелопероксидазы.

*Анемический синдром.*

Лейкозная инфильтрация и метаболическое угнетение нормальных ростков костномозгового кроветворения приводят к возникновению апластической анемии. Обычно анемия нормохромная. При остром эритромиелозе она может иметь гиперхромный мегалобластоидный характер с умеренно выраженным гемолитическим компонентом. При выраженной спленомегалии может возникать гемолитическая анемия.

*Геморрагический синдром.*

Обусловлен тромбоцитопенией, ДВС-синдромом. Проявляется подкожными кровоизлияниями (тромбоцитопеническая пурпура), кровоточивостью десен, носовыми, маточными кровотечениями. Возможны желудочно-кишечные, легочные кровотечения, макрогематурия. Наряду с геморрагиями нередко возникают тромбофлебиты, тромбоэмболии, другие гиперкоагуляционные нарушения, обусловленные ДВС-синдромом. Это одно из характерных проявлений острого промиелоцитарного и миеломонобластного лейкозов.

*Синдром иммунодефицита.*

Формирование иммунодефицитного состояния обусловлено вытеснением лейкозными бластами нормальных клонов иммунокомпетентных клеток из костного мозга. Клинически проявляется лихорадкой, нередко гектического типа. Появляются очаги хронической инфекции разной локализации. Характерно возникновение язвенно-некротической ангины, перитонзиллярных абсцессов, некротического гингивита, стоматита, пиодермии, параректальных абсцессов, пневмонии, пиелонефрита. Генерализация инфекции с развитием сепсиса, множественных абсцессов в печени, почках, гемолитической желтухи, ДВС-синдрома часто является причиной смерти больного.

*Синдром нейролейкемии.*

Характеризуется метастатическим распространением очагов бластной пролиферации в мозговые оболочки, вещество головного мозга, структуры спинного мозга, нервные стволы. Проявляется менингиальными симптомами - головной болью, тошнотой, рвотой, нарушениями зрения, ригидностью затылочных мышц. Формирование крупных опухолевидных лейкозных инфильтратов в головном мозге сопровождается очаговой симптоматикой, параличами черепно-мозговых нервов.

***Ремиссия, достигнутая в результате проводимого лечения.***

Под влиянием проводимого лечения происходит угасание (неполная ремиссия) или даже полное исчезновение (полная ремиссия) всех клинических проявлений заболевания.

***Рецидив (вторая и последующие атаки).***

В результате продолжающихся мутаций возникает клон опухолевых бластов, способный «уклониться» от воздействия цитостатических препаратов, используемых для поддерживающего лечения. Возникает обострение заболевания с возвратом всех синдромов, типичных длястадии развернутых клинико-гематологических проявлений ОЛ.

Под влиянием противорецидивной терапии может вновь быть достигнута ремиссия. Оптимальная тактика лечения может привести к выздоровлению. При нечувствительности к проводимому лечению ОЛ переходит в терминальную стадию.

***Выздоровление.***

Больного считают выздоровевшим, если полная клиническая и гематологическая ремиссия сохраняется более 5 лет.

***Терминальная стадия.***

Характеризуется недостаточностью или полным отсутствием терапевтического контроля над разрастанием и метастазированием лейкозного клона опухоли. В результате диффузной инфильтрации костного мозга, внутренних органов лейкозными бластами тотально подавляется система нормального кроветворения, исчезает инфекционный иммунитет, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза. Смерть наступает от диссеминированных инфекционных поражений, некупируемого кровотечения, тяжелой интоксикации.

**Клинические особенности морфологических типов острого лейкоза**

*Острый недифференцированный лейкоз (М0).* Встречается редко. Очень быстро прогрессирует с усугублением тяжелой апластической анемии, выраженного геморрагического синдрома. Ремиссии достигаются редко. Средняя продолжительность жизни менее 1 года.

*Острый миелобластный лейкоз (М1-М2).* Наиболее распространенный вариант острого нелимфобластного лейкоза. Чаще болеют взрослые. Отличается тяжелым, упорно прогрессирующим течением с выраженными анемическим, геморрагическим, иммунодепрессивным синдромами. Характерны язвенно-некротические поражения кожи, слизистых оболочек. Добиться ремиссии оказывается возможным у 60-80% больных. Средняя продолжительность жизни около 1 года.

*Острый промиелоцитарный лейкоз (М3).* Один из наиболее злокачественных вариантов. Характеризуется выраженным геморрагическим синдромом, который чаще всего и приводит больного к смерти. Бурные геморрагические проявления связывают с ДВС-синдромом, причиной которого является повышение тромбопластиновой активности лейкозных промиелоцитов. На их поверхности и в цитоплазме содержится в 10-15 раз больше тромбопластина чем у нормальных клеток. Своевременное лечение позволяет достичь ремиссии почти у каждого второго больного. Средняя продолжительность жизни достигает 2 лет.

*Острый миеломонобластный лейкоз (М4).* Клиническая симптоматика этой формы заболевания близка к острому миелобластному лейкозу. Отличия заключаются в большей склонности к некрозам. Чаще возникает ДВС-синдром. У каждого десятого больного имеет место нейролейкоз. Болезнь быстро прогрессирует. Часто возникают тяжелые инфекционные осложнения. Средняя продолжительность жизни и частота стойких ремиссий в два раза меньше чем при остром миелобластном лейкозе.

*Острый монобластный лейкоз (М5).* Редкая форма. По клиническим проявлениям мало отличается от миеломонобластного лейкоза. Отличается большей склонностью к быстрому и упорному прогрессированию. Поэтому средняя продолжительность жизни больных с этой формой лейкоза еще меньше - около 9 месяцев.

*Острый эритромиелоз (М6).* Редкая формы. Отличительной особенностью этой формы является упорная, глубокая анемия. Анемия гиперхромная с явлениями нерезко выраженного гемолиза. В лейкозных эритробластах выявляются мегалобластоидные отклонения. Большинство случаев острого эритромиелоза резистентно к проводимой терапии. Продолжительность жизни больных редко превышает 7 месяцев.

*Острый лимфобластный лейкоз (L1,L2,L3).* Эта форма характеризуется умеренно прогрессирующим течением. Сопровождается увеличением периферических лимфоузлов, селезенки, печени. Геморрагический синдром, язвенно-некротические осложнения бывают редко. Продолжительность жизни при остром лимфобластном лейкозе от 1,5 до 3 лет.

**Диагностика**

Общий анализ крови: уменьшение числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. Анемия чаще нормоцитарная, нормохромная, но у больных с острым эритромиелозом могут наблюдаться макроцитоз, появление в крови ядерных форм с признаками мегалобластоза. Мегалобластоподобные отклонения не исчезают при лечении цианкобаламином. Выявляются бластные клетки. Для лейкоцитарной формулы характерен феномен "лейкемического провала" - наличие бластов и зрелых форм лейкоцитов при отсутствии («провале») клеток промежуточных степеней дифференциации. Это свидетельствует о наличии одновременно двух линий размножающихся клеток. Одна линия нормальная, завершающаяся зрелыми клеточными формами. Другая линия - опухолевый клон бластных клеток, не способных к дальнейшей дифференциации. В зависимости от содержания лейкоцитов и количества бластных клеток в периферической крови выделяют три формы лейкоза: лейкемический - при высоком, до 100х109/л лейкоцитозе и большом количестве бластов; сублейкемический, когда число бластов незначительно превышает нормальное содержание лейкоцитов в крови; алейкемический - при отсутствии бластов в периферической крови. В последнем случае обычно отмечается панцитопения - лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Стернальный пунктат: В костном мозге нелеченных больных бласты составляют более 50% всех ядросодержащих клеток. Подавлены эритроцитарный, гранулоцитарный, мегакариоцитарный ростки. Выявляются признаки мегалобластного эритрогенеза.

Исследование спинномозговой жидкости: высокий цитоз, выявляются бластные клетки, повышено содержание белка.

Гистохимическое исследование бластов: при острых миелоидных лейкозах бластные клетки дают положительные реакции на миелопероксидазу, липиды, хлорацетатэестеразу, возможна положительная ШИК-реакция при некоторых формах (острый эритромиелоз); при острых лимфобластных лейкозах всегда выявляется гликоген (положительная ШИК-реакция), но отсутствуют реакции на пероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу, катионные белки (катепсины).

Иммунотипирование лейкозных клеток: выявляет принадлежность лимфобластов к популяциям Т- или В-лимфоцитов, или к неопределенному (ни Т, ни В) типу. Позволяет выявить наличие или отсутствие кластеров дифференцировки бластных клеток (CD-маркеры), что имеет большое значение для точной диагностики дифференциации острых лимфобластных лейкозов от миелобластных.

Цитогенетическое исследование: позволяет обнаружить хромосомные аномалии (анэуплодия, псевдодиплоидия) бластных клеток, которые чаще всего выявляются при остром миелоидном лейкозе - почти в 50% случаев.

*Обоснование диагноза ОЛ*.

Клинические проявления в виде анемического, геморрагического, иммунодефицитного синдромов, менингеальных явлений позволяют заподозрить заболевание и служат поводом для проведения стернальной пункции. Диагноз ОЛ основывается на обнаружении при стернальной пункции и/или трепанобиопсии крыла подвздошной кости бластной инфильтрации костного мозга.

**Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с лейкемоидными реакциями, агранулоцитозом, апластическими анемиями.

При лейкемоидных реакциях, возникающих у больных с тяжелыми инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, может возникнуть выраженный лейкоцитоз со сдвигов формулы влево до появления единичных бластов. Однако, в отличие от ОЛ при этих состояниях нет«лейкемического провала» - отсутствия клеточных форм промежуточной дифференциации между бластом и зрелым лейкоцитом. Для лейкемоидных реакций не типичны анемия и тромбоцитопения. В костном мозге и в периферической крови отсутствует значительное повышение содержания бластных клеток.

При выходе из агранулоцитоза, вызванного токсическими или иммунными факторами, в периферической крови появляются бластные клетки. Может возникнуть ситуация, когда в мазке будут видны единичные зрелые лейкоциты и бласты без промежуточных клеточных форм. Однако при динамическом исследовании мазков крови будет наблюдаться появление следующих за бластами промежуточных форм, чего никогда не наблюдается у больных ОЛ. При агранулоцитозе в отличие от ОЛ нет избыточного содержания бластных клеток в костном мозге.

В отличие от ОЛ для апластических анемий не характерно увеличение лимфатических узлов, селезенки. В противоположность ОЛ при апластических анемиях имеет место обеднение костного мозга, большое содержание в нем жировой ткани. В костном мозге резко снижено количество бластов, чего не бывает при ОЛ.

**План обследования**

· Общий анализ крови.

· Стернальная пункция и/или трепанобиопсия крыла подвздошной кости.

· Иммунотипирование популяционной (В или Т) принадлежности лейкозных лимфобластов.

· Гистохимическое типирование бластов для определения морфологического варианта нелимфобластного лейкоза.

**Лечение**

Применяются методы химиотерапии, и трансплантация костного мозга.

Химиотерапия острых лейкозов проводится следующими этапами:

1. Индукция ремиссии.

2. Консолидация ремиссии.

. Поддерживающая терапия.

. Профилактика нейролейкемии.

*На 1 этапе* (индукция ремиссии) наиболее эффективной («золотой стандарт») программой медикаментозной терапии острого нелимфобластного (миелобластного) лейкоза оказалась схема "7+3", с введением цитозара и рубомицина: Цитозар 100 мг/м2 в сутки внутривенно в течение 7 дней. Рубомицин 45 мг/м2 внутривенно в первые три дня недели.

О полной ремиссии острого миелобластного лейкоза можно полагать если через 2-3 недели лечения по программе индукции ремиссии в костном мозге остается менее 5% бластных клеток, а количество нейтрофилов в периферической крови выше 1,5·109/л, тромбоцитов - выше 100·109/л.

*На 2 этапе* (консолидация ремиссии): При нелимфобластных лейкозах проводятся 2 курса химиотерапии по схеме "7+3".

*На 3 этапе* (поддерживающая терапия) в течение 5 лет больным нелимфобластным лейкозом непрерывно вводят препараты по схеме "5+2": Цитозар 100 мг/м2 внутривенно каждые 12 часов в течение 5 дней. Тиогуанин 100 мг/м2 внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней.

*На 1 этапе* (индукция ремиссии) лечения больных с острым лимфобластным лейкозом применяется винкристин (1,4 мг/м2 внутривенно 1 раз в неделю), преднизолон (60 мг/м2 перорально ежедневно), рубомицин (45 мг/м2 внутривенно 1 раз в неделю), L-аспарагиназа (5000 ЕД внутривенно), циклофосфамид (600 мг/м2 внутривенно), цитарабин (75 мг/м2 внутривенно 3 раза в неделю), 6-меркаптопурин (60 мг/м2 перорально), шесть люмбальных пункций с введением 30 мг цитарабина, 15 мг метотрексата и 30 мг преднизолона.

*На 2 этапе* (консолидация ремиссии) в течение 5 дней вводят вепезид (этопозид) внутривенно 120 мг/м2, цитарабин 75 мг/м2 внутривенно.

*На 3 этапе* (поддерживающее лечение) больные получают метотрексат 20 мг/м2 внутривенно и преднизолон 60 мг/м2 перорально.

Профилактика нейролейкоза: сразу после морфологической верификации диагноза острого лейкоза, затем спустя 2 недели от начала лечения и, далее, через каждые 2 недели до наступления ремиссии в спинномозговой канал вводят метотрексат в дозе 12,5 мг/м2. Химиотерапию комбинируют с локальным облучением головы. Суммарная доза 24 Гр. В фазу ремиссии метотрексат вводят эндолюмбально 1 раз в 3 месяца.

Пересадка костного мозга производится в фазе первой ремиссии острого нелимфобластного лейкоза и второй ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

Перед аллогенной трансплантацией костного мозга, тщательно подобранного по антигенам гистосовместимости, проводится химиотерапевтическая и лучевая подготовка больного с целью тотального уничтожения всех ростков его собственного кроветворения. Парентерально вводят сублетальные дозы циклофосфана (60-120 мг/кг). Затем тотально облучают все тело гамма-источником дозой в 10 грей. У донора берут около 800 мл взвеси костного мозга путем множественной аспирации из гребня подвздошной кости. К взвеси добавляют питательную среду, ее гепаринизируют, фильтруют и переливают больному через подключичный катетер.

Кроме аллогенной трансплантации, можно выполнить и аутологичную трансплантацию костного мозга. В период полной клинико-гематологической ремиссии у больного производится забор его собственного костного мозга из гребня подвздошной кости. Полученная взвесь костного мозга подвергается очистке от опухолевых клонов. Для этого она разделяется на сепараторе, где выделяются стволовые клетки, обрабатывается раствором 4-гидропероксициклофосфамидом или подвергается иммунологической обработке моноклинальными антителами. Затем костный мозг замораживают. Проводят стандартную предварительную подготовку больного назначением высоких доз циклофосфамида и тотального облучения. Через 48 часов после этой процедуры размораживают костный мозг и возвращают его пациенту через подключичный катетер.

С целью лечения и профилактики инфекционных осложнений ОЛ назначают антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты. Парентерально вводят альфа-интерферон в дозе 50 млн. МЕ/сутки в течение недели.

При тяжело протекающем обострении осуществляют дезинтоксикационную терапию с парентеральным введением реополиглюкина. С этой же целью применяют плазмоферез, гемосорбцию.

Для купирования кровоточивости, вызванной тромбоцитопенией, проводят трансфузии тромбоцитов, полученных от доноров - близких родственников больного. Дефицит плазменных факторов свертывания, возникающий при ДВС-синдроме, купируют внутривенным струйным введением свежезамороженной плазмы.

**Прогноз**

При естественном (без лечения) течении острых лейкозов продолжительность жизни больных не превышает 3 месяцев. Химиотерапия позволяет достичь продолжительности жизни 5 и более лет у более чем 60% больных с лимфобластной формой лейкоза. В первую очередь это касается детей. При нелимфобластных формах стойкая ремиссия достигается труднее. Только 10-20% таких больных живут больше 1 года. Лучшие результаты дает трансплантация костного мозга. После аллогенной пересадки костного мозга ремиссия длительностью более 5 лет наступает у 70% больных с лимфобластным, и у 50-60% больных с нелимфобластным ОЛ. У 45% больных перенесших аутологичную трансплантацию костного мозга также возникает стойкая, многолетняя ремиссия. Эти операции наиболее эффективны у больных с острым нелимфобластным лейкозом, у которых химиотерапия не дает удовлетворительных результатов.

**Тесты для самоконтроля**

. Какая формулировка соответствует определению острого лейкоза?

1. Миелопролиферативная опухоль, субстратом которой являются лимфобласты, лишенные способности дифференцироваться в зрелые клетки крови.

2. Миелопролиферативная опухоль, субстратом которой являются миелобласты, лишенные способности дифференцироваться в зрелые клетки крови.

. Миелопролиферативная опухоль, субстратом которой являются эритробласты, лишенные способности дифференцироваться в зрелые клетки крови.

. Миелопролиферативная опухоль, субстратом которой является стволовая клетка, лишенная способности дифференцироваться в зрелые клетки крови.

. Миелопролиферативная опухоль, субстратом которой являются бласты, лишенные способности дифференцироваться в зрелые клетки крови.

. Какие процессы могут играть роль в этиологии острого лейкоза?

1. Вирусная инфекция.

2. Ионизирующая радиация.

. Наследственная предрасположенность.

. Ни один из перечисленных.

. Все перечисленные.

. Что не относится к патогенезу острого лейкоза?

1. Конкурентное метаболическое подавление опухолью из лейкозных бластов нормальных ростков кроветворения.

2. Вытеснение опухолью из лейкозных бластов нормальных ростков кроветворения из костного мозга.

. Метастазирование опухоли из лейкозных бластов из костного мозга во внутренние органы.

. Все упомянутое относится к патогенезу данного заболевания.

. Ничего из упомянутого не относится к патогенезу данного заболевания.

Каких видов острого лейкоза не существует?

1. Острые лимфобластные лейкозы.

2. Острые нелимфобластные лейкозы.

. Острые миелолимфобластные лейкозы.

. Ни один из упомянутых не существует.

. Все упомянутые существуют.

Каких типов острого лимфобластного лейкоза не существует?

1. L1 - острый микролимфобластный лейкоз.

2. L2 - острый лимфобластный лейкоз.

. L3 - острый макролимфоцитарный и пролимфоцитарный лимфолейкоз.

. Ни один из упомянутых не существует.

. Все существуют.

Какой тип острого лимфобластного лейкоза относится к популяции Т-лимфоцитов или «ни Т, ни В» лимфоцитов и встречается главным образом у детей?

1. L1 - острый микролимфобластный лейкоз.

2. L2 - острый лимфобластный лейкоз.

. L3 - острый макролимфоцитарный и пролимфоцитарный лимфолейкоз.

. Все упомянутые.

. Ни один из упомянутых.

Какой тип острого лимфобластного лейкоза относится к популяции Т-лимфоцитов или «ни Т, ни В» лимфоцитов и встречается главным образом у взрослых людей?

1. L1 - острый микролимфобластный лейкоз.

2. L2 - острый лимфобластный лейкоз.

. L3 - острый макролимфоцитарный и пролимфоцитарный лимфолейкоз.

. Все упомянутые.

. Ни один из упомянутых.

Какой тип острого лимфобластного лейкоза относится к популяции В-лимфоцитов?

1. L1 - острый микролимфобластный лейкоз.

2. L2 - острый лимфобластный лейкоз.

. L3 - острый макролимфоцитарный и пролимфоцитарный лимфолейкоз.

. Все упомянутые.

. Ни один из упомянутых.

Какой из перечисленных лейкозов не является миелогенным?

1. Острый недифференцированный лейкоз.

2. Острый миелобластный лейкоз без вызревания клеток.

. Острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания клеток.

. Острый промиелоцитарный лейкоз.

. Острый макролимфоцитарный и пролимфоцитарный лимфолейкоз

Какой из перечисленных лейкозов не является миелогенным?

1. Острый миеломонобластный лейкоз.

2. Острый монобластный лейкоз.

. Острый микролимфобластный лейкоз.

. Острый эритромиелоз.

. Все являются миелогенными.

Какие варианты начала заболевания не типичны для острого лейкоза?

1. Острое, похожее на грипп.

2. Постепенное начало.

. Бессимптомное начало.

. Все варианты типичны.

. Все варианты не типичны.

Какие стадии не относятся к эволюции острого лейкоза?

1. Начальный период (первично-активная стадия).

2. Стадия развернутых клинико-гематологических проявлений (первая атака).

. Ремиссия, достигнутая в результате проводимого лечения.

. Все относятся.

. Ни одна не относится.

Какие стадии не относятся к эволюции острого лейкоза?

1. Рецидив (вторая или последующие атаки).

2. Выздоровление.

. Неполное выздоровление.

. Терминальная стадия.

. Все относятся.

Какие объективные находки не типичны для начального периода острого лейкоза?

1. Умеренная спленомегалия

2. Увеличение периферических лимфоузлов.

. Лейкозные инфильтраты на коже (лейкемиды).

. Все типичны.

. Все не типичны.

Какие синдромы не типичны для стадии развернутых клинико-гематологических проявлений острого лейкоза?

1. Гиперпластический (инфильтративный) синдром.

2. Анемический синдром.

. Геморрагический синдром.

. Нефротический синдром.

. Все типичны.

Какие синдромы не типичны для стадии развернутых клинико-гематологических проявлений острого лейкоза?

1. Гиперпластический (инфильтративный) синдром.

2. Синдром повышенной вязкости крови.

. Синдром иммунодефицита.

. Синдром нейролейкемии.

. Все типичны.

Что не характерно для гиперпластического (инфильтративного) синдрома при остром лейкозе?

1. Спленомегалия.

2. Лимфаденопатия.

. Эритромелалгия.

. Гепатомегалия.

. Лейкемиды на коже.

Что не характерно для анемического синдрома при остром лейкозе?

1. Гиперхромная мегалобластоидная анемия.

2. Нормохромная анемия.

. Апластическая анемия.

. Гемолитическая анемия.

. Все характерно.

Что не характерно для геморрагического синдрома при остром лейкозе?

1. Обусловлен тромбоцитопенией.

2. Обусловлен ДВС-синдромом.

. Обусловлен васкулитом.

. Может сопровождаться тромбозами.

. Все характерно.

Что не характерно для синдрома иммунодефицита при остром лейкозе?

1. Поражаются все звенья иммунитета.

2. Проявляется высокой лихорадкой.

. Проявляется очагами язвенно-некротического воспаления.

. Является причиной сепсиса.

. Все характерно.

Что не характерно для синдрома нейролейкемии при остром лейкозе?

1. Возникают метастатические очаги бластной пролиферации в мозговых оболочках.

2. Возникают лейкозные инфильтраты в веществе головного мозга.

. Проявляется менингиальными симптомами - головной болью, тошнотой, рвотой, нарушениями зрения, ригидностью затылочных мышц.

. Все характерно.

. Все упомянутое не характерно для данного синдрома.

При каком морфологическом типе острого нелимфобластного лейкоза не характерно возникновение ДВС-синдрома.

1. Острый недифференцированный лейкоз (М0).

2. Острый промиелоцитарный лейкоз (М3).

. Острый миеломонобластный лейкоз (М4).

. При всех характерно.

. При всех не характерно.

Для какого типа острого нелимфобластного лейкоза характерен мегалобластоподобный тип кроветворения?

1. Острый миелобластный лейкоз (М1-М2).

2. Острый промиелоцитарный лейкоз (М3)

. Острый миеломонобластный лейкоз (М4).

. Острый монобластный лейкоз (М5).

. Острый эритромиелоз (М6).

Какие отклонения в общем анализе крови не типичны для острого лейкоза?

1. Лейкоцитоз.

2. Нормальное содержание лейкоцитов.

. Лейкопения.

. Все типичны.

. Все не типичны.

Какие отклонения в общем анализе крови не типичны для острого лейкоза?

1. В мазке присутствуют бласты и зрелых лейкоциты, а клеток на промежуточных стадиях дифференциации нет.

2. Тромбоцитопения.

. Снижено количество эритроцитов, гемоглобина.

. Все типичны.

. Все не типичны.

Какие отклонения в морфологической картине костного мозга не типичны для острого лейкоза?

1. Более 50% ядросодержащих клеток костного мозга - бласты.

2. Снижено содержание элементов гранулоцитарного ростка.

. Снижено содержание элементов мегакариоцитарного ростка.

. Снижено содержание элементов эритроцитарного ростка.

. Все отклонения типичны.

Какие критерии могут быть использованы для дифференциальной диагностики острого лейкоза и лейкемоидных реакций в пользу острого лейкоза?

1. В мазке присутствуют бласты и зрелых лейкоциты, а клеток на промежуточных стадиях дифференциации нет.

2. Анемия.

. Тромбоцитопения.

. Все приведенные критерии могут быть использованы.

. Ни один из приведенных критериев нельзя использовать для дифференциальной диагностики.

Какие критерии могут быть использованы для дифференциальной диагностики острого лейкоза и агранулоцитоза в пользу острого лейкоза?

1. Высокое содержание бластных клеток в костном мозге.

2. Присутствие бластных клеток в периферической крови.

. Лейкопения.

. Симптомы нарушения противомикробного и противовирусного иммунитета.

. Все перечисленные.

Какие критерии не могут быть использованы для дифференциальной диагностики острого лейкоза и апластической анемии в пользу острого лейкоза?

1. Увеличены лимфатические узлы

2. Увеличена селезенка.

. Обеднение костного мозга клеточными структурами, повышенное содержание в нем жировой ткани.

. Присутствие в периферической крови бластных клеток.

. Все критерии могут быть использованы.

Что может быть исключено из плана обследования больного острым лейкозом без существенных потерь для качества диагностики?

1. Общий анализ крови.

2. Стернальная пункция и/или трепанобиопсия крыла подвздошной кости.

. Биопсия кожно-мышечного лоскута.

. Иммунотипирование популяционной (В и Т) принадлежности лейкозных лимфобластов.

. Гистохимическое типирование бластов для определения морфологического варианта нелимфобластного лейкоза.

Что из приведенного ниже не является этапом химиотерапии острого лейкоза?

1. Профилактика первой атаки.

2. Индукция ремиссии.

. Консолидация ремиссии.

. Поддерживающая терапия.

. Профилактика нейролейкемии.

Когда не следует проводить трансплантацию костного мозга у больных острым лейкозом?

1. В период первой ремиссии острого нелимфобластного лейкоза.

2. В период второй ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

. В терминальный период.

. В любой из обозначенных периодов.

. Ни в один из обозначенных периодов.

Какие виды трансплантации костного мозга не применяют для лечения больных острым лейкозом?

1. Аллогенная трансплантация.

2. Аутологичная трансплантация.

. Гетерологичная трансплантация.

. Все виды применяются.

. Ни один из упомянутых видов трансплантации не применяется.

Какой вид лечения может с большей вероятностью обеспечить выздоровление больного острым лейкозом?

1. Полихимиотерапия.

2. Монохимиотерапия.

. Трансплантация костного мозга.

. Все перечисленные виды.

. Ни один из перечисленных видов.

**Хронический лимфолейкоз**

**Определение**

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) - моноклоновая опухоль из гемопоэтических клеток-предшественников, клеточные линии которой сохраняют способность дифференцироваться до морфологически зрелых, но функционально неполноценных лимфоцитов.

**МКБ10:** С91.1 - Хронический лимфоцитарный лейкоз.

**Этиология**

Этиологическим фактором ХЛЛ является вирусная инфекция. Запуск механизма болезни может происходить под воздействием сильного поля низкочастотных электромагнитных колебаний - проживание вблизи высоковольтных линий электропередач. Заболевают люди старшего возраста, чаще мужчины. У детей ХЛЛ не возникает.

**Патогенез**

Под воздействием этиологического и запускающего факторов возникает мутация в геноме гемопоэтической клетки предшественника с формированием опухолевого клона. Клеточные линии опухоли в процессе пролиферации способны дифференцироваться до морфологически зрелых, но функционально неполноценных В или Т лимфоцитов. В-тип опухоли возникает чаще (95% случаев), Т-тип - реже (5% случаев). Функциональный дефект В-лимфоцитов опухолевой линии заключается в неспособности трансформироваться в плазматические клетки.

Свидетельством генетических мутаций является появление лимфопоэтических клонов, имеющих хромосомные аберрации. Обнаруживаются трисомия 12-й хромосомы, делеция длинного плеча 13-й хромосомы, транслокации генов, нарушения их экспрессии.

Появление опухолевого клона функционально неполноценных лимфоцитов вызывает серьезные нарушения противовирусного и противоопухолевого иммунитета. По этой причине у больных ХЛЛ часто возникают и протекают в тяжелой форме инфекции герпевирусами, особенно II типа (опоясывающий лишай), опухолевые процессы с более злокачественным, чем ХЛЛ течением: лимфосаркома (синдром Рихтера), острый лейкоз и др.

**Клиническая картина**

Доброкачественная и прогрессирующая формы составляют классический ХЛЛ, клиническое течение которого проходит в три стадии: начальную, развернутую и терминальную.

*Начальная стадия ХЛЛ* сопровождается минимальными клиническими проявлениями. При доброкачественной форме она продолжается около 3 лет, при прогрессирующей около года. Большинство больных в этот период могут ни на что не жаловаться. В единичных случаях начинают беспокоить «беспричинные» слабость, потливость, учащение простудных заболеваний. Основной причиной привлечения внимания к больным на этой стадии ХЛЛ является выявление ими у самих себя или врачом на амбулаторном приеме увеличенных лимфоузлов.

Обычно увеличиваются шейные, надключичные, реже и во вторую очередь - подмышечные лимфоузлы. Другие группы вовлекаются в патологический процесс позже, на последующих стадиях ХЛЛ. Лимфоузлы различной величины. При пальпации они безболезненные, тестовато-эластичные, не спаяны между собой. Никогда не наблюдается изъязвлений или нагноений пораженных лимфоузлов.

*Развернутая стадия ХЛЛ* характеризуется прогрессирующим ухудшением самочувствия больных. Беспокоят выраженная общая слабость, похудение, субфебрильная лихорадка, зуд кожи, потливость по ночам. Появляются сердцебиения, одышка, кашель, боли в эпигастрии.

При осмотре обращает внимание выраженная лимфаденопатия. Выявляются одиночные или в виде пакетов увеличенные подчелюстные, шейные, подмышечные, паховые лимфоузлы, достигающие размеров куриного яйца. Пакеты лимфоузлов могут приводит к утолщению, нарушениям привычной формы шеи. При пальпации увеличенные лимфоузлы безболезненные, подвижные, тестовато-эластичные.

Обостряются кожные проявления псориаза, экземы, нейродермита, опоясывающего лишая. Могут возникнуть крапивница, разнообразные грибковые поражения.

Для Т-клеточного ХЛЛ характерны специфические лейкозные инфильтраты в глубоких слоях кожи с очаговым или диффузным поражением сосочкового и подсосочкового слоев.

У всех больных увеличивается селезенка. При спленомегалической форме ХЛЛ увеличение селезенки особенно значительное. Пальпаторно ее поверхность гладкая, плотная. Спленомегалии часто сопутствуют инфаркты селезенки, периспленит, проявляющимися интенсивной болью в левом подреберье, лихорадкой, шумом трения брюшины.

Гепатомегалия может быть выраженной умеренно. Край печени закругленный, плотный, пальпация безболезненная или слабо чувствительная.

Увеличенные медиастинальные лимфоузлы способны сдавливать органы средостения. Нередко возникают лейкемическая инфильтрация легких, плеврит. Клинически все это проявляется кашлем, одышкой, симптомами компрессии верхней полой вены с набуханием шейных вен, одутловатостью лица.

Выраженное увеличение внутрибрюшных лимфоузлов может являться причиной серьезных нарушений функции органов пищеварения, вплоть до механической желтухи, острого панкреатита, кишечной непроходимости. Лейкемическая инфильтрация стенки тонкой кишки проявляется поносами.

*Терминальная стадия ХЛЛ* наступает в связи с резким, трудно контролируемым утяжелением состояния больных. Для этой стадии характерно выраженное истощение, высокая лихорадка, часто обусловленные сопутствующими тяжелой пневмонией, обострившимся туберкулезом, генерализованной формой герпетической инфекции с поражением кожи, слизистых, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы.

Больные бледно-цианотичные, с одутловатым лицом, иктеричными склерами за счет анемии, холестаза, сердечной и легочной недостаточности, вызванной лейкозной инфильтрацией костного мозга, сердца, легких, сдавления лимфоузлами магистральных сосудов, инфильтративными изменениями в печени, компрессией желчных протоков. Возникает тромбоцитопеническая пурпура с многочисленными разноцветными кровоподтеками на коже.

Инфильтрация лейкозными клетками головного мозга проявляется мучительной головной болью, менингиальными симптомами, параплегиями.

Для терминальной стадии характерно особенно значительное увеличение всех групп лимфатических узлов, выраженная гепатомегалия. Гигантская селезенка, каменистая плотность быстро увеличивающихся лимфоузлов, прогрессирующие анемия, тромбоцитопеническая пурпура могут свидетельствовать о трансформации ХЛЛ в лимфосаркому (синдром Рихтера) или острый лейкоз.

Лейкозная инфильтрация почек приводит к быстро прогрессирующей почечной недостаточности. Это одна из причин гибели больных ХЛЛ.

**Диагностика**

*В начальную стадию заболевания:*

Общий анализ крови: лейкоцитоз 10-50х109/л за счет абсолютного лимфоцитоза. Остальные показатели нормальные.

*В развернутую стадию заболевания:*

Общий анализ крови: снижено содержание эритроцитов, гемоглобина, цветной показатель около единицы. Лейкоцитоз 50-200х109/л за счет абсолютного лимфоцитоза. В мазке выявляются клетки Риделя (лимфоциты с двудольчатым почковидным ядром), тени Гумпрехта (фрагменты мембраны и ядер лимфоцитов, разорванных в процессе приготовления мазков). Тромбоцитопения.

Цитохимическое исследование: в опухолевых лимфоцитах повышенное содержание гликогена.

Стернальный пунктат: в клеточном составе костного мозга 50-60% лимфоидных клеток. Уменьшено содержание клеток гранулоцитарной, эритроцитарной, мегакариоцитарной линий.

Гистологическое исследование лимфоузла: в препарате признаки пролиферации лимфоидных клеток, большое количество морфологически зрелых форм. У больных с прогрессирующей формой ХЛЛ увеличено количество лимфобластов и пролимфоцитов.

Пункция селезенки: 90-98% клеточного состава пульпы являются лимфоцитами и пролимфоцитами.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: гипогаммаглобулинемия, умеренная гипербилирубинемия. Гиперурикемия не типична.

Иммунологический анализ: выявление принадлежности опухолевых лимфоцитов к В или Т популяциям.

Ультразвуковое исследование: объективизация спленомегалии, гепатомегалии, увеличенных лимфоузлов в брюшной полости. При саркоматозном поражении лимфоузлов их структура становится однородной, акустически прозрачной (гипоэхогенной).

*В терминальную стадию заболевания:*

Общий анализ крови: отклонения сходны с выявляемыми в развернутую стадию. В некоторых случаях лейкоцитоз может трансформироваться в лейкопению. Отмечается более глубокое уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина. У всех имеет место выраженная тромбоцитопения.

Стернальный пунктат: тотальная лимфоидная инфильтрация костного мозга. При трансформации ХЛЛ в острый лейкоз резко увеличивается количество бластных клеток.

Отклонения других параметров сходны с возникающими в развернутую стадию ХЛЛ, но более выраженные.

*Особенности клинико-лабораторных проявлений селезеночной, опухолевой, костномозговой форм ХЛЛ.*

· Селезеночная (спленомегалическая) форма. Проявляется выраженной спленомегалией, отсутствием гиперплазии лимфоузлов. В крови относительно небольшой лимфоцитоз.

· Опухолевидная форма. Развивается у молодых людей. Отличается большими размерами увеличенных лимфоузлов при относительно небольшом лимфоцитозе (не более 10-20х109/л) в периферической крови. Редко бывают анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз. В отпечатках лимфоузлов обнаруживают больше чем при типичных формах ХЛЛ лимфобластов, лимфоидных элементов с базофилией цитоплазмы.

· Костномозговая форма. Характеризуется отсутствием лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. В связи с тотальной инфильтрацией костного мозга лимфоцитами имеет место глубокая панцитопения (анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения).

*Особенности клинико-лабораторных проявлений нозологически самостоятельных волосатоклеточного и пролимфоцитарного лимфолейкоза.*

· Волосатоклеточный лимфолейкоз (С91.4 по МКБ 10). При этом заболевании увеличиваются селезенка и печень. Периферические лимфоузлы небольших размеров. Характерна лимфопения. Сублейкемические и лейкемические варианты течения болезни встречаются редко. В крови уменьшено содержание эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов. В мазках встречаются крупные "волосатые" лимфоциты.

· Пролимфоцитарный лимфолейкоз (С91.3 по МКБ 10). Возникает у стариков. Встречается редко. Проявляется гиперлейкоцитозом, выраженной спленомегалией. Редко сопровождается выраженным увеличением лимфоузлов. Опухолевый клон лимфоидных элементов в крови, костном мозге, лимфоузлах представлен иммунологически более зрелыми клетками, чем при классическом ХЛЛ.

*Международные критерии диагноза классического ХЛЛ:*

· Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови больше 10х109/л; большинство клеток являются морфологически зрелыми лимфоцитами.

· Количество лимфоцитов в препаратах костномозгового пунктата больше 30% всех ядросодержащих клеток.

· Большинство лимфоцитов периферической крови имеет иммунологические маркеры, подтверждающие их принадлежность к В-клеточному клону лейкозных клеток (маркеры В-лимфоцитов).

Диагноз считается обоснованным, если имеют место все три упомянутых выше критерия.

**Дифференциальный диагноз**

Проводится в первую очередь с реактивным лимфоцитозом и лимфаденопатией при вирусных и бактериальных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях.

Отличить ХЛЛ может помочь характерное для этого заболевания сочетание лимфоцитоза и лимфаденопатии с гипогаммаглобулинемией. Функционально дефектные лимфоциты опухолевого клона не могут трансформироваться в плазмоциты - основной источник иммуноглобулинов. Наоборот, при реактивных лимфоцитозах с увеличением лимфатических узлов возникает гиперплазия нормальных клеточных линий лимфопоэза, которые достигают конечной точки своей дифференциации - плазматической клетки, способной синтезировать иммуноглобулины. В отличие от ХЛЛ в этих случаях возникает реактивная плазматическая инфильтрация костного мозга, гипергаммаглобулинемия.

**План обследования**

· Общий анализ крови.

· Общий анализ мочи.

· Биохимический анализ крови: общий белок и фракции.

· Иммунологический анализ: содержание иммуноглобулинов всех классов. Типирование лимфоцитов на принадлежность к В-клеточному или Т-клеточному клонам.

· Стернальная пункция и/или трепанобиопсия крыла подвздошной кости.

· Гистологическое исследование лимфатических узлов.

· Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

· Рентгенография грудной клетки.

**Лечение**

На ранних стадиях заболевания, особенно при доброкачественном течении ХЛЛ медикаментозная терапия не проводится.

Прогрессирующая лимфаденопатия, выраженная спленомегалия являются основанием для проведения химиотерапии одним из цитостатиков:

· Лейкеран 0,002 - по 1 таблетке 2 раза в день с переходом на поддерживающее лечение - 2 таблетки (0,004) 1 раз в неделю.

· Циклофосфан 0,2 - вводить внутривенно по 400 мг 1 раз в день с последующим переходом на поддерживающие дозы - 400 мг внутривенно 2 раза в неделю.

· Преднизолон назначают по 10-15 мг внутрь ежедневно на фоне лечения цитостатиками.

При злокачественных быстропрогрессирующих формах ХЛЛ и в терминальную стадию заболевания показано применение программ двух- трех- и четырехкомпонентной полихимиотерапии. Двухкомпонентная программа состоит из циклофосфана и винкристина. В трехкомпонентную программу ЦПП введены циклофосфан, пафенцил и преднизолон. В трехкомпонентной программе М-2 применены винкристин, циклофосфан, алкеран и преднизолон.

При глубокой тромбоцитопении и анемии проводят курс лечения большими дозами преднизолона - по 60-120 мг в сутки с последующим постепенным уменьшением дозы.

Применяют локальную лучевое воздействие на область увеличенной селезенки и пакеты лимфоузлов в дозе 1-1,5 Гр однократно, суммарно - 7-10 Гр.

Цитоферез проводят с целью удаления избытка лимфоцитов из периферической крови. На курс лечения - 5-8 сеансов.

Спленэктомия показана при формировании гемолитической анемии, глубокой тромбоцитопении, неэффективности глюкокортикоидов и лучевой терапии, частых инфарктах селезенки.

Для лечения инфекционных осложнений ХЛЛ применяют антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые средства, инъекции препаратов иммуноглобулина.

**Прогноз**

Средняя продолжительность жизни больных хроническим лимфолейкозом 2-20 лет. После начала химиотерапии больные живут 4-6 лет.

**Тесты для самоконтроля**

Какая формулировка соответствует определению хронического лимфолейкоза?

1. Опухоль из гемопоэтических клеток-предшественников, клеточные линии которой сохраняют способность дифференцироваться до морфологически зрелых, но функционально неполноценных лимфоцитов и гранулоцитов.

2. Моноклоновая опухоль из гемопоэтических клеток-предшественников, клеточные линии которой сохраняют способность дифференцироваться до морфологически зрелых, но функционально неполноценных лимфоцитов.

. Опухоль из гемопоэтических клеток-предшественников, клеточные линии которой сохраняют способность дифференцироваться до морфологически зрелых лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов.

. Моноклоновая опухоль из гемопоэтических клеток-предшественников, клеточные линии которой сохраняют способность дифференцироваться до морфологически незрелых, но функционально полноценных лимфоцитов.

. Опухоль из тканей лимфатических узлов, клетки которой утратили способность дифференцироваться до морфологически зрелых и функционально полноценных лимфоцитов.

Что может являться этиологическим и пусковым фактором возникновения хронического лимфолейкоза?

1. Вирусная инфекция.

2. Пожилой возраст, мужской пол.

. Воздействие низкочастотного электромагнитного поля.

. Все перечисленное может играть этиологическую роль при данном заболевании.

. Все перечисленное не имеет отношения к этиологии данного заболевания.

Что не типично для патогенеза хронического лимфолейкоза?

1. Мутация в геноме клетки предшественника под влиянием вируса и пускового фактора.

2. Лимфоциты опухолевого клона способны дифференцироваться до плазматических клеток.

. Формирование мутантного клона лимфопоэтических клеток.

. Присутствие в геноме лимфоцитов опухолевого клона с хромосомными аберрациями.

. Мутантный опухолевый клон дифференцируется до морфологически зрелых лимфоцитов.

4 Что не типично для патогенеза хронического лимфолейкоза?

1. Чаще возникает Т-клеточный тип лимфолейкоза.

2. Чаще возникает В-клеточный тип лимфолейкоза.

. Характерны хромосомные аберрации в виде трисомии 12-й хромосомы.

. Характерны хромосомные аберрации в виде делеции длинного плеча 13-й хромосомы.

. Характерны транслокации генов в хромосомах с нарушениями их экспрессии.

Какие патологические сдвиги не характерны для хронического лимфолейкоза?

1. Нарушен противовирусный иммунитет.

2. Нарушен противоопухолевый иммунитет.

. Заболевание склонно переходить в лимфосаркому.

. Заболевание склонно переходить в острый лейкоз.

. Заболевание склонно переходить в миелофиброз.

Какие жалобы могут предъявлять больные в начальную стадию хронического лимфолейкоза?

1. Общая слабость.

2. Потливость.

. Учащение простудных заболеваний.

. Все упомянутые жалобы могут иметь место.

. Больные никогда ни на что не жалуются.

Какие объективные признаки болезни могут быть выявлены у больных в начальную стадию хронического лимфолейкоза?

1. Увеличение шейных лимфоузлов.

2. Гепатомегалия.

. Спленомегалия.

. Тромбоцитопеническая пурпура.

. Все перечисленное.

Какие объективные особенности не типичны для лимфаденопатии в начальную стадию хронического лимфолейкоза?

1. Лимфоузлы тестовато-эластичной консистенции.

2. Лимфоузлы безболезненные.

. Лимфоузлы не спаяны между собой и с кожей.

. Лимфоузлы не изъязвляются и не нагнаиваются.

. Все приведенные особенности типичны.

Какие жалобы не характерны для больных хроническим лимфолейкозом в развернутую стадию заболевания?

1. Выраженная общая слабость.

2. Зуд кожи.

. Лихорадка.

. Артралгии.

. Потливость по ночам.

Какие объективные признаки не характерны для развернутой стадии хронического лимфолейкоза?

1. Выраженное увеличение лимфоузлов.

2. Спленомегалия.

. Лейкозные инфильтраты в коже.

. Симметричный артрит с поражением плечевых суставов.

. Опоясывающий лишай.

Какие поражения не характерны для развернутой стадии хронического лимфолейкоза?

1. Лимфоидная инфильтрация легких.

2. Почечная недостаточность.

. Сдавление медиастинальными лимфоузлами верхней полой вены.

. Гемоартроз.

. Лимфоидная инфильтрация кишечника.

Какими симптомами проявляется сдавление верхней полой вены лимфоузлами в развернутую стадию хронического лимфолейкоза??

1. Кашлем, одышкой.

2. Кровохарканьем.

. Набуханием шейных вен.

. Всеми перечисленными симптомами.

. Ни одним из перечисленных симптомов.

К каким осложнениям может привести гиперплазия внутрибрюшных лимфоузлов в развернутую стадию хронического лимфолейкоза?

1. Механическая желтуха.

2. Кишечная непроходимость.

. Острый панкреатит.

. К любому из перечисленных.

. Ни к одному из перечисленных.

Какие особенности клинической картины не типичны для терминальной стадии хронического лимфолейкоза?

1. Выраженное истощение.

2. Высокая лихорадка.

. Генерализованная герпетическая инфекция.

. Мучительная головная боль.

. Все типичны.

Какие поражения не возникают в терминальную стадию хронического лимфолейкоза?

1. Обострение туберкулеза.

2. Генерализация герпетической инфекции.

. Анемия.

. Тромбоцитопеническая пурпура.

. Все перечисленные поражения возникают при данном заболевании.

Какие патологические сдвиги не типичны для терминальной стадии хронического лимфолейкоза?

1. Спленомегалия.

2. Гепатомегалия.

. Артралгия.

. Геморрагический синдром.

. Лимфаденопатия.

Какие осложнения не типичны для терминальной стадии хронического лимфолейкоза?

1. Синдром Рихтера (лимфосаркома).

2. Острый лейкоз.

. Почечная недостаточность.

. Надпочечниковая недостаточность

. Все осложнения типичны для данного заболевания.

Какие изменения свидетельствуют о формировании лимфосаркомы у больных в терминальной стадии хронического лимфолейкоза?

1. Быстрое увеличение размеров, каменистая плотность лимфоузлов.

2. Сдавление лимфоузлами средостения верхней полой вены.

. Сдавление лимфоузлами общего желчного протока, механическая желтуха.

. Появлением менингеальных симптомов, гемипареза.

. Высокая лихорадка, профузные поты.

Какие лабораторные показатели типичны для начальной стадии хронического лимфолейкоза?

1. Лейкоцитоз 10-50х109/л за счет абсолютного лимфоцитоза.

2. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

. Тромбоцитопения.

. Анемия.

. Все упомянутые отклонения типичны.

Какие лабораторные показатели не типичны для развернутой стадии хронического лимфолейкоза?

1. Лейкоцитоз 50-200х109/л за счет абсолютного лимфоцитоза.

2. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево до промиелоцитов.

. Тени Гумпрехта в мазках крови.

. Клетки Риделя в мазках крови.

. Все упомянутые показатели типичны для данной стадии заболевания.

Какие отклонения показателей миелограммы абсолютно не типичны для развернутой стадии хронического лимфолейкоза?

1. В клеточном составе костного мозга 50-60% лимфоидных клеток.

2. В костном мозге увеличено содержание плазматических клеток.

. В костном мозге уменьшено содержание клеток гранулоцитарной линии.

. В костном мозге уменьшено содержание клеток эритроцитарной линии.

. В костном мозге уменьшено содержание клеток мегакариоцитарной линии.

Какие показатели типичны для хронического лимфолейкоза?

1. В лимфоцитах повышено содержание гликогена.

2. В гранулоцитах понижена активность щелочной фосфатазы.

. В кариотипе лимфоцитов выявляется филадельфийская хромосома.

. Все упомянутые показатели типичны.

. Все упомянутые показатели не типичны.

Какие отклонения биохимических показателей типичны для хронического лимфолейкоза?

1. Гиперхолестеринемия.

2. Гипохолестеринемия.

. Гипергаммаглобулинемия.

. Гипогаммаглобулинемия.

. Гиперурикемия.

Какие отклонения лабораторных показателей типичны для терминальной стадии хронического лимфолейкоза?

1. Глубокое падение уровня эритроцитов, гемоглобина.

2. Глубокая тромбоцитопения.

. Лейкоцитоз за счет лимфоцитоза.

. Инверсия лейкоцитоза в лейкопению.

. Все отклонения могут иметь место.

Какие отклонения в миелограмме могут свидетельствовать о переходе терминальной стадии хронического лимфолейкоза в острый лейкоз?

1. Тотальная лимфоидная инфильтрация костного мозга.

2. Большое количество бластов в костном мозге.

. Отсутствие в костном мозге клеток эритроцитарной, гранулоцитарной, мегакариоцитарной линий.

. Замещение жирового костного мозга красным.

. Резкое увеличение клеточного состава костного мозга за счет ядросодержащих элементов.

Какие особенности не типичны для селезеночной формы хронического лимфолейкоза?

1. Проявляется выраженной спленомегалией.

2. Отсутствует гиперплазия лимфоузлов.

. В крови относительно небольшой лимфоцитоз.

. В крови высокое содержание гамма-глобулинов

. Все типичны.

Какие особенности не типичны для костномозговой формы хронического лимфолейкоза?

1. Отсутствует лимфаденопатия,

2. Отсутствует гепатомегалия.

. Отсутствует спленомегалия.

. Сопровождается глубокой панцитопенией (анемией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией).

. Сопровождается гипергаммаглобулинемией

Какие особенности не типичны для опухолевидной формы хронического лимфолейкоза?

1. Развивается у молодых людей.

2. Отличается большими размерами увеличенных лимфоузлов при относительно небольшом лимфоцитозе.

. Редко бывают анемия, агранулоцитоз.

. В отпечатках лимфоузлов обнаруживают много лимфобластов, лимфоидных элементов с базофилией цитоплазмы.

. Осложняется тромбоцитопенической пурпурой.

Какие критерии можно использовать для дифференциальной диагностики хронического лимфолейкоза и реактивной лимфаденопатии с лимфоцитозом в пользу хронического лимфолейкоза?

1. Гипергаммаглобулинемия.

2. Гипогаммаглобулинемия.

. Плазматизация костного мозга.

. Все перечисленные.

. Ни один из перечисленных.

Какие пункты можно исключить из плана обследования больного хроническим лимфолейкозом без существенных потерь для качества диагностики?

1. Общий анализ крови.

2. Гистохимическое исследование лейкоцитов на активность щелочной фосфатазы.

. Общий анализ мочи.

. Биохимический анализ крови: общий белок и фракции.

. Иммунологический анализ: содержание иммуноглобулинов всех классов. Типирование лимфоцитов на принадлежность В-клеточному или Т-клеточному клонам.

Какие пункты можно исключить из плана обследования больного хроническим лимфолейкозом без существенных потерь для качества диагностики?

1. Стернальная пункция и/или трепанобиопсия крыла подвздошной кости.

2. Гистологическое исследование лимфатических узлов.

. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

. Рентгенография грудной клетки.

. Рентгенография суставов.

Какие методы не применяются для лечения больных хроническим лимфолейкозом?

1. Химиотерапия цитостатическими препаратами.

2. Цитоферез.

. Плазмоферез.

. Лучевая терапия.

. Спленэктомия.

Какие методы применяются для лечения глубокой тромбоцитопении, гемолитической анемии, выраженной спленомегалии у больных хроническим лимфолейкозом?

1. Курсовое лечение большими дозами преднизолона.

2. Лучевая терапия.

. Спленэктомия.

. Ни один из упомянутых.

. Все упомянутые.

**Хронический миелолейкоз**

**Определение**

Хронический миелолейкоз - миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых гранулоцитов преимущественно нейтрофильного ряда.

**МКБ10:** С92.1 - Хронический миелоидный лейкоз.

**Этиология**

Этиологическим фактором заболевания может являться инфекция латентным вирусом. Пусковым фактором, раскрывающим антигены латентного вируса могут быть ионизирующая радиация, токсические воздействия. Появляется хромосомная аберрация - так называемая филадельфийская хромосома. Она является результатом реципрокной транслокации части длинного плеча 22 хромосомы на 9 хромосому. В 9 хромосоме находится протоонкоген abl, а в 22 хромосоме протоонкоген c-sis, являющийся клеточным гомологом вируса саркомы обезьян (вирус-трансформирующий ген), а также ген bcr. Филадельфийская хромосома появляется во всех клетках крови за исключением макрофагов и Т-лимфоцитов.

**Патогенез**

В результате воздействия этиологического и запускающего факторов в костном мозге появляется опухолевый клон из клетки-предшественника, способный дифференцироваться до зрелых нейтрофилов. Опухолевый клон распространяется в костном мозге, вытесняя нормальные ростки кроветворения.

В крови появляется огромное количество нейтрофилов, сопоставимое с количеством эритроцитов - белокровие. Одной из причин гиперлейкоцитоза является выключение генов bcr и abl, относящихся к филадельфийской хромосоме, что вызывает задержку окончательного завершения развития нейтрофилов с экспрессией на их мембране антигенов апоптоза (естественной смерти). Фиксированные макрофаги селезенки должны распознавать эти антигены и удалять из крови старые, отслужившие свой срок клетки.

Селезенка не справляется с темпом разрушения нейтрофилов из опухолевого клона, в результате чего формируется вначале компенсаторная спленомегалия.

В связи с метастазированием, возникают очаги опухолевого кроветворения в коже, других тканях и органах. Лейкемическая инфильтрация селезенки способствует еще большему ее увеличению. В огромной селезенке интенсивно разрушаются и нормальные эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. Это одна из ведущих причин возникновения гемолитической анемии и тромбоцитопенической пурпуры.

Миелопролиферативная опухоль в процессе своего развития и метастазирования подвергается мутациям и превращается из моноклоновой в многоклоновую. Об этом свидетельствует появление в крови клеток с другими, кроме филадельфийской хромосомы, аберрациями в кариотипе. В итоге формируется неконтролируемый опухолевый клон бластных клеток. Возникает острый лейкоз. Лейкемическая инфильтрация сердца, легких, печени, почек, прогрессирующие анемия, тромбоцитопения оказываются не совместимыми с жизнью, и больной погибает.

**Клиническая картина**

Хронический миелолейкоз проходит в своем клиническом развитии 3 стадии: начальную, развернутую доброкачественную (моноклоновую) и терминальную злокачественную (поликлоновую).

*Начальная стадия* соответствует миелоидной гиперплазии костного мозга в сочетании с небольшими изменениями периферической крови без признаков интоксикации. Заболевание на этой стадии не проявляется какими-либо клиническими симптомами и часто остается незамеченным. Только в единичных случаях больные могут ощущать тупые, ноющие боли в костях, а иногда и в левом подреберье. Хронический миелолейкоз на начальной стадии может быть распознанным при случайном выявлении «бессимптомного» лейкоцитоза с последующим выполнением стернальной пункции.

При объективном исследовании на начальной стадии может быть обнаружено небольшое увеличение селезенки.

*Развернутая стадия*соответствует периоду моноклоновой пролиферации опухоли с умеренным метастазированием (лейкемической инфильтрацией) вне костного мозга. Характеризуется жалобами больных на прогрессирующую общую слабость, потливость. Теряется масса тела. Появляется склонность к затяжным простудным заболеваниям. Беспокоят боли в костях, в левом боку в области селезенки, увеличение которой больные замечают сами. В некоторых случаях возможен затяжной субфебрилитет.

При объективном исследовании обнаруживается выраженная спленомегалия. Орган может занимать до половины объема брюшной полости. Селезенка плотная, безболезненная, а при крайне выраженной спленомегалии - чувствительная. При инфаркте селезенки внезапно появляется интенсивная боль в левой половине живота, шум трения брюшины над зоной инфаркта, повышается температура тела.

При надавливании рукой на грудину больной может испытывать резкую боль.

В большинстве случаев обнаруживается умеренная гепатомегалия, обусловленная лейкемической инфильтрацией органа.

Могут появляться симптомы поражения других органов: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, миокардиодистрофия, плеврит, пневмонии, лейкозная инфильтрация и/или кровоизлияния в сетчатку глаз, нарушения менструального цикла у женщин.

Избыточное образование мочевой кислоты при распаде ядер нейтрофилов часто приводит к формированию уратных камней в мочевых путях.

*Терминальная стадия* соответствует периоду поликлоновой гиперплазии костного мозга с множественным метастазированием различных клонов опухоли в другие органы и ткани. Она подразделяется на фазу миелопролиферативной акселерации и бластный криз.

Фазу *миелопролиферативной акселерации* можно охарактеризовать как резко выраженное обострение хронического миелолейкоза. Все субъективные и объективные симптомы заболевания усугубляются. Постоянно беспокоят сильные боли в костях, суставах, в позвоночнике.

В связи с лейкемоидной инфильтрацией возникают тяжелые поражения сердца, легких, печени, почек.

Увеличенная селезенка может занимать до 2/3 объема брюшной полости. На коже появляются лейкемиды - пятна розового или коричневого цвета, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи, плотные, безболезненные. Это опухолевые инфильтраты, состоящие из бластных клеток и зрелых гранулоцитов.

Выявляются увеличенные лимфоузлы, в которых развиваются солидные опухоли типа сарком. Очаги саркоматозного роста могут возникать не только в лимфоузлах но и в любом другом органе, костях, что сопровождается соответствующей клинической симптоматикой.

Возникает склонность к подкожным кровоизлияниям - тромбоцитопеническая пурпура. Появляются признаки гемолитической анемии.

В связи резким увеличением содержания лейкоцитов в крови, нередко превышающим уровень в 1000х109/л (истинное «белокровие»), может сформироваться клинический синдром гиперлейкоцитоза с одышкой, цианозом, поражением центральной нервной системы, проявляющимся психическими расстройствами, нарушениями зрения в результате отека зрительного нерва.

*Бластный криз* является резчайшим обострением хронического миелолейкоза и по клинико-лабораторным данным представляет собой острый лейкоз. Больные находятся в тяжелом состоянии, истощены, с трудом поворачиваются в постели. Их беспокоят сильнейшие боли в костях, позвоночнике, изнуряющая лихорадка, проливные поты. Кожа бледно-синюшная с разноцветными кровоподтеками (тромбоцитопеническая пурпура), розовыми или коричневыми очагами лейкемид. Бывает заметной иктеричность склер. Может сформироваться синдром Свита: острый нейтрофильный дерматоз с высокой лихорадкой. Дерматоз характеризуется болезненными уплотнениями, иногда крупными узлами на коже лица, рук, туловища. Периферические лимфоузлы увеличены, каменистой плотности. Селезенка и печень увеличены до максимально возможных размеров.

В результате лейкемической инфильтрации возникают тяжелейшие поражения сердца, почек, легких с симптомами сердечной, почечной, легочной недостаточности, что и приводит больного к гибели.

**Диагностика**

*В начальную стадию заболевания:*

Общий анализ крови: количество эритроцитов и гемоглобина нормальное или незначительно сниженное. Лейкоцитоз до 15-30х109/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и промиелоцитов. Отмечаются базофилия, эозинофилия, умеренный тромбоцитоз.

Биохимическое исследование крови: повышенный уровень мочевой кислоты.

Стернальный пунктат: повышено содержание клеток гранулоцитарной линии с преобладанием юных форм. Количество бластов не превышает верхней границы нормы. Увеличено количество мегакариоцитов.

*В развернутую стадию заболевания:*

Общий анализ крови: умеренно снижено содержание эритроцитов, гемоглобина, цветной показатель около единицы. Выявляются ретикулоциты, единичные эритрокариоциты. Лейкоцитоз от 30 до 300х109/л и выше. Резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и миелобластов. Увеличено количество эозинофилов и базофилов (эозинофильно-базофильная ассоциация). Снижено абсолютное содержание лимфоцитов. Тромбоцитоз, достигающий 600-1000х109/л.

Гистохимическое исследование лейкоцитов: в нейтрофилах резко снижено содержание щелочной фосфатазы.

Биохимическое исследование крови: повышенный уровень мочевой кислоты, кальция, снижено содержание холестерина, повышена активность ЛДГ. Может повышаться уровень билирубина вследствие гемолиза эритроцитов в селезенке.

Стернальный пунктат: мозг с большим содержанием клеток. Значительно увеличено количество клеток гранулоцитарных линий. Бластов не более 10%. Много мегакариоцитов. Количество эритрокариоцитов умеренно снижено.

Цитогенетический анализ: в миелоидных клетках крови, костного мозга, селезенки выявляется филадельфийская хромосома. Этот маркер отсутствует в Т-лимфоцитах и макрофагах.

*В терминальную стадию заболевания в фазу миелопролиферативной акселерации:*

Общий анализ крови: значительное снижение содержания гемоглобина и эритроцитов в сочетании с анизохромией, анизоцитозом, пойкилоцитозом. Могут выявляться единичные ретикулоциты. Нейтрофильный лейкоцитоз, достигающий 500-1000х109/л. Резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево до бластов. Количество бластов может достигать 15%, но лейкемический провал отсутствует. Резко повышено содержание базофилов (до 20%) и эозинофилов. Снижено содержание тромбоцитов. Выявляются функционально неполноценные мегатромбоциты, фрагменты ядер мегакариоцитов.

Результаты гистохимического исследования гранулоцитов, биохимические параметры крови такие же, как и в развернутую стадию заболевания.

Стернальный пунктат: более значительно чем в развернутой стадии подавлен эритроцитарный росток, увеличено содержание миелобластных клеток, эозинофилов и базофилов. Уменьшено количество мегакариоцитов.

Цитогенетический анализ: в миелоидных клетках выявляется специфический маркер хронического миелолейкоза - филадельфийская хромосома. Появляются другие хромосомные аберрации, что свидетельствует о возникновении новых клонов опухолевых клеток.

*В терминальную стадию заболевания в фазу бластного криза:*

Общий анализ крови: глубокое падение содержания эритроцитов и гемоглобина с полным отсутствием ретикулоцитов. Небольшой лейкоцитоз или лейкопения. Нейтропения. Иногда базофилия. Много бластов (свыше 30%). Лейкемический провал: в мазке зрелые нейтрофилы и бласты, а промежуточные созревающие формы отсутствуют. Тромбоцитопения.

Стернальный пунктат: уменьшено количество зрелых гранулоцитов, клеток эритроцитарной и мегакариоцитарной линий. Увеличено количество бластных клеток, в том числе аномальных с увеличенными, деформированными ядрами.

В гистологических препаратах лейкемид кожи выявляются бластные клетки.

*Обобщенные критерии клинико-лабораторной диагностики хронического миелолейкоза:*

· Нейтрофильный лейкоцитоз в периферической крови свыше 20х109/л.

· Присутствие в лейкоцитарной формуле пролиферирующих (миелоциты, промиелоциты) и созревающих (миелоциты, метамиелоциты) гранулоцитов.

· Эозинофильно-базофильная ассоциация.

· Миелоидная гиперплазия костного мозга.

· Снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.

· Обнаружение филадельфийской хромосомы в клетках крови.

· Спленомегалия.

*Клинико-лабораторные критерии оценки групп риска, необходимые для выбора оптимальной тактики лечения развернутой стадии хронического миелолейкоза.*

· В периферической крови: лейкоцитоз свыше 200х109/л, бластов меньше 3%, сумма бластов и промиелоцитов больше 20%, базофилов больше 10%.

· Тромбоцитоз больше 500х109/л или тромбоцитопения меньше 100х109/л.

· Гемоглобин меньше 90 г/л.

· Спленомегалия - нижний полюс селезенки на 10 см ниже левой реберной дуги.

· Гепатомегалия - передний край печени ниже правой реберной дуги на 5 см и более.

Низкий риск - наличие одного из признаков. Промежуточный риск - 2-3 признака. Высокий риск - 4-5 признаков.

**Дифференциальный диагноз**

Проводится с лейкемоидными реакциями, острым лейкозом. Принципиальным отличием хронического миелолейкоза от похожих на него заболеваний является выявление в клетках крови филадельфийской хромосомы, сниженного содержания щелочной фосфатазы в нейтрофилах, эозинофильно-базофильная ассоциация.

**План обследования**

· Общий анализ крови.

· Гистохимическое исследование содержание щелочной фосфатазы в нейтрофилах.

· Цитогенетический анализ кариотипа клеток крови.

· Биохимический анализ крови: мочевая кислота, холестерин, кальций, ЛДГ, билирубин.

· Стернальная пункция и/или трепанобиопсия крыла подвздошной кости.

**Лечение**

При лечении больных хроническим миелолейкозом применяются следующие методы:

· Терапия цитостатиками.

· Введение альфа-2-интерферона.

· Цитоферез.

· Лучевая терапия.

· Спленэктомия.

· Пересадка костного мозга.

Терапию цитостатиками начинают в развернутую стадию заболевания. При низком и среднем риске применяют монотерапию одним цитостатиком. При высоком риске и в терминальную стадию заболевания назначается полихимиотерапия несколькими цитостатиками.

Препаратом первого выбора при лечении хронического миелолейкоза является гидроксимочевина, обладающая способностью подавлять митозы в лейкозных клетках. Начинают с 20-30 мг/кг/сутки per os за один прием. Еженедельно дозу корректируют в зависимости от изменений картины крови.

При отсутствии эффекта применяют миелосан по 2-4 мг в день. Если уровень лейкоцитов в периферической крови снижается наполовину доза препарата также уменьшается вдвое. Когда лейкоцитоз падает до 2010^9/л миелосан временно отменяют. Затем переходят на поддерживающую дозу - 2 мг 1-2 раза в неделю.

Кроме миелосана можно применять миелобромол по 0,125-0,25 один раз в день 3 недели, затем поддерживающее лечение по 0,125-0,25 один раз в 5-7-10 дней.

Полихимиотерапия может осуществляться по программе АВАМП, включающей в себя введение цитозара, метотрексата, винкристина, 6-меркаптопурина, преднизолона. Существуют и другие схемы многокомпонентной терапии цитостатиками.

Применение альфа-интерферона (реаферон, интрон А) обосновывается его способностью стимулировать противоопухолевый и противовирусный иммунитет. Хотя цитостатическим действием препарат не обладает, он все же способствует лейкопении и тромбоцитопении. Альфа-интерферон назначают в виде подкожных инъекций по 3-4 млн. ЕД/м2 2 раза в неделю в течение полугода.

Цитоферез позволяет уменьшить содержание лейкоцитов в периферической крови. Прямым показанием к применению этого метода является резистентность к химиотерапии. В срочном цитоферезе нуждаются больные с синдромом гиперлейкоцитоза и гипертромбоцитоза с преимущественным поражением головного мозга, сетчатки глаз. Сеансы цитофереза проводят от 4-5 раз в неделю до 4-5 раз в месяц.

Показанием для локальной лучевой терапии является гигантская спленомегалия с периспленитом, опухолеподобные лейкемиды. Доза гамма-лучевого воздействия на селезенку около 1 Грей.

Спленэктомия применяется при угрожающем разрыве селезенки, глубокой тромбоцитопении, выраженном гемолизе эритроцитов.

Хорошие результаты дает пересадка костного мозга. У 60% больных подвергшихся этой процедуре достигается полная ремиссия.

**Прогноз**

Средняя продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом при естественном течении без лечения 2-3,5 года. Применение цитостатиков увеличивает продолжительность жизни до 3,8-4,5 лет. Более значительное удлинение продолжительности жизни больных возможно после трансплантации костного мозга.

**Тесты для самоконтроля**

Какая формулировка соответствует определению хронического миелолейкоза?

1. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов.

2. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых гранулоцитов, тромбоцитов.

. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых гранулоцитов преимущественно нейтрофильного ряда.

. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых гранулоцитов, лимфоцитов.

. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до миелоцитов.

Что может являться этиологическим или пусковым фактором хронического миелолейкоза?

1. Вирусная инфекция.

2. Ионизирующая радиация.

. Токсические воздействия.

. Все перечисленное.

. Ничего из перечисленного.

3 Какие аберрации кариотипа клеток крови являются типичными для хронического миелолейкоза?

1. Трисомия X.

2. Филадельфийская хромосома.

. Полиплоидия хромосомного набора.

. Все перечисленное.

. Ничего из перечисленного.

В каких клетках можно обнаружить филадельфийскую хромосому у больных хроническим миелолейкозом?

1. Т-лимфоциты.

2. Макрофаги.

. Гранулоциты.

. Во всех перечисленных.

. Ни в одних из перечисленных.

Какой патогенетический механизм не типичен для хронического миелолейкоза?

1. Клетки опухолевого клона дифференцируются до зрелых нейтрофилов.

2. Сохраняется способность трехростковой - эритроцитарной, миелоцитарной, мегакариоцитарной дифференциации опухолевого клона.

. Снижена экспрессия генов апоптоза у зрелых нейтрофилов опухолевого клона.

. Компенсаторная гиперплазия и лейкемическая инфильтрация приводят к выраженной спленомегалии.

. Опухолевый клон кроветворных клеток распространяется по костному мозгу, метастазирует в кожу, селезенку, печень, другие органы и ткани.

Какими миелопролиферативными заболеваниями может осложняться или завершаться хронический миелолейкоз?

1. Острым лейкозом.

2. Хроническим лимфолейкозом.

. Истинной полицитемией.

. Любым из перечисленных.

. Ни одним из перечисленных.

Какие осложнения типичны для хронического миелолейкоза.

1. Тромбоцитопеническая пурпура.

2. Апластическая анемия.

. Гемолитическая анемия.

. Все типичны.

. Ни одно не типично.

Какие стадий в клиническом развитии хронического миелолейкоза не существует?

1. Начальной.

2. Развернутой.

. Терминальной с миелопролиферативной акселерацией.

. Терминальной с бластным кризом.

. Все упомянутые стадии существуют.

Какие клинические проявления типичны для начальной стадии хронического миелолейкоза?

1. Высокая лихорадка.

2. Боли в суставах.

. Общая слабость, потливость, резко выраженное похудение.

. Тупые ноющие боли в костях, небольшая спленомегалия.

. Все типичны.

Какие клинические проявления типичны для развернутой стадии хронического миелолейкоза?

1. Повышение температуры тела.

2. Большая потеря массы тела.

. Общая слабость, потливость, резко выраженное похудение.

. Интенсивные боли в костях, выраженная спленомегалия.

. Все типичны.

Какое осложнение хронического миелолейкоза вызовет у больного острую боль в левой половине живота, шум трения брюшины, подъем температуры?

1. Разрыв селезенки.

2. Инфаркт селезенки.

. Острая кишечная непроходимость.

. Любое из перечисленных.

. Ни одно из перечисленных.

Какие патологические метаболические сдвиги могут вызвать появление конкрементов в мочевых путях у больных хроническим миелолейкозом?

1. Гиперхолестеринемия.

2. Гипербилирубинемия.

. Гиперурикемия.

. Все перечисленные.

. Ни один из перечисленных.

Какие симптомы не типичны для фазы миелопролиферативной акселерации терминальной стадии хронического миелолейкоза?

1. Сильные боли в костях, позвоночнике.

2. Увеличенная селезенка занимает до 2/3 объема брюшной полости.

. Розовые и коричневые лейкемиды на коже.

. Все не типичны.

. Все типичны.

Какие симптомы не типичны для бластного криза в терминальную стадию хронического миелолейкоза?

1. Крайне тяжелое общее состояние больного.

2. Разноцветные кровоподтеки на коже.

. Увеличенные лимфоузлы каменистой плотности.

. Болезненные уплотнения, узлы на коже лица, рук, туловища.

. Малиново-красный цвет видимых слизистых.

Какой лейкоцитоз типичен для начальной стадии хронического миелолейкоза?

1. Отсутствие лейкоцитоза.

2. Лейкоцитоз до 15-30х109/л.

. Лейкоцитоз 30-300х109/л.

. Лейкоцитоз свыше 300х109/л.

. Любой вариант типичен.

16 Какой лейкоцитоз типичен для развернутой стадии хронического миелолейкоза?

1. Отсутствие лейкоцитоза.

2. Лейкоцитоз до 15-30х109/л.

. Лейкоцитоз 30-300х109/л.

. Лейкоцитоз свыше 300х109/л.

. Любой вариант типичен.

Какой лейкоцитоз типичен для фазы миелопролиферативной акселерации терминальной стадии хронического миелолейкоза?

1. Отсутствие лейкоцитоза.

2. Лейкоцитоз до 15-30х109/л.

. Лейкоцитоз 30-300х109/л.

. Лейкоцитоз свыше 300х109/л.

. Любой вариант типичен.

Какие отклонения в биохимическом анализе крови могут иметь место при хроническом миелолейкозе?

1. Повышенный уровень мочевой кислоты.

2. Пониженный уровень холестерина.

. Повышенное содержание билирубина.

. Высокая активность ЛДГ.

. Все могут иметь место.

Какие отклонения диагностических тестов не типичны для хронического миелолейкоза?

1. Высокое содержание щелочной фосфатазы в нейтрофилах.

2. Низкое содержание щелочной фосфатазы в нейтрофилах.

. Повышенный уровень мочевой кислоты в крови.

. Филадельфийская хромосома в кариотипе гранулоцитов.

. Все типичны.

Что из приведенного ниже типично для начальной стадии хронического миелолейкоза?

1. Нормальный анализ крови.

2. Лейкоцитоз до 15-30х109/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и промиелоцитов, базофилия, эозинофилия, умеренный тромбоцитоз.

. Лейкоцитоз от 30 до 300х109/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и миелобластов.

. Нейтрофильный лейкоцитоз до 500-1000х109/л с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево до бластов.

. Все типично.

Что из приведенного ниже типично для развернутой стадии хронического миелолейкоза?

1. Нормальный анализ крови.

2. Лейкоцитоз до 15х109/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и промиелоцитов, базофилия, эозинофилия, умеренный тромбоцитоз.

. Нейтрофильный лейкоцитоз 500-1000х109/л с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево до бластов.

. Лейкоцитоз от 30 до 300х109/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и миелобластов.

. Все типично.

Что из приведенного ниже типично для терминальной стадии хронического миелолейкоза?

1. Нормальный анализ крови.

2. Лейкоцитоз до 15х109/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и промиелоцитов, базофилия, эозинофилия, умеренный тромбоцитоз.

. Лейкоцитоз от 30 до 300х109/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и миелобластов.

. Нейтрофильный лейкоцитоз 500-1000х109/л с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево до бластов.

. Все типично.

Какие отклонения в морфологическом составе костного мозга типичны для начальной стадии хронического миелолейкоза?

1. Значительно увеличено количество клеток гранулоцитарных линий. Бластов не более 10%. Количество эритрокариоцитов умеренно снижено. Много мегакариоцитов.

2. Значительно подавлен эритроцитарный росток, увеличено содержание миелобластов, эозинофилов и базофилов. Уменьшено количество мегакариоцитов.

. Повышено содержание клеток гранулоцитарной линии с преобладанием юных форм. Количество бластов не превышает верхней границы нормы. Увеличено количество мегакариоцитов.

. Любые типичны.

. Ни один не типичен.

Какие отклонения в морфологическом составе костного мозга типичны для развернутой стадии хронического миелолейкоза?

1. Значительно увеличено количество клеток гранулоцитарных линий. Бластов не более 10%. Количество эритрокариоцитов умеренно снижено. Много мегакариоцитов.

2. Много клеток гранулоцитарной линии с преобладанием юных форм. Увеличено количество мегакариоцитов.

. Значительно подавлен эритроцитарный росток, увеличено содержание миелобластов, эозинофилов и базофилов. Уменьшено количество мегакариоцитов.

. Любые типичны.

. Ни один не типичен.

Какие отклонения в морфологическом составе костного мозга типичны для терминальной стадии хронического миелолейкоза?

1. Значительно подавлен эритроцитарный росток, увеличено содержание миелобластов, эозинофилов и базофилов. Уменьшено количество мегакариоцитов.

2. Много клеток гранулоцитарной линии с преобладанием юных форм. Увеличено количество мегакариоцитов.

. Значительно увеличено количество клеток гранулоцитарных линий. Бластов не более 10%. Количество эритрокариоцитов умеренно снижено. Много мегакариоцитов.

. Любые типичны.

. Ни один не типичен.

Какой стадии хронического миелолейкоза соответствует анализ крови, где выявлено глубокое падение содержания эритроцитов и гемоглобина с полным отсутствием ретикулоцитов. Тромбоцитопения. Лейкопения. Бластов больше 30%. Лейкемический провал: в мазке зрелые нейтрофилы и бласты, а промежуточных созревающих форм нет.

1. Начальной стадии.

2. Развернутой стадии.

. Терминальной стадии в фазе миелопролиферативной акселерации.

. Терминальной стадии в фазе бластного криза.

. Не соответствует ни одной стадии данного заболевания.

Что из приведенного ниже не относится к критериям клинико-лабораторной диагностики хронического миелолейкоза?

1. Нейтрофильный лейкоцитоз в периферической крови свыше 20х109/л. Эозинофильно-базофильная ассоциация. Обнаружение филадельфийской хромосомы в клетках крови.

2. Присутствие в лейкоцитарной формуле пролиферирующих (миелоциты, промиелоциты) и созревающих (миелоциты, метамиелоциты) гранулоцитов.

. Миелоидная гиперплазия костного мозга. Снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.

. Спленомегалия.

. Все относится.

Совокупность каких признаков позволяет дифференцировать хронический миелолейкоз от других похожих заболеваний?

1. Присутствие в клетках крови филадельфийской хромосомы, сниженного содержания щелочной фосфатазы в нейтрофилах, эозинофильно-базофильная ассоциация.

2. Спленомегалия, лейкемиды на коже, тромбоцитопеническая пурпура.

. Боли в костях, в левом подреберье над селезенкой, гемолитическая анемия.

. Ни одна из приведенных.

. Любая из приведенных.

Что можно исключить из плана обследования больного хроническим миелолейкозом без существенных потерь для качества диагностики?

1. Общий анализ крови с гистохимическим исследованием содержания щелочной фосфатазы в нейтрофилах.

2. Цитогенетический анализ кариотипа клеток крови.

. Биохимический анализ крови: мочевая кислота, холестерин, кальций, ЛДГ, билирубин.

. Стернальная пункция и/или трепанобиопсия крыла подвздошной кости.

. Биопсия кожно-мышечного лоскута.

Какие приемы и методы нет смысла применять для лечения больных хроническим миелолейкозом?

1. Терапия цитостатиками.

2. Пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном.

. Введение альфа-2-интерферона.

. Цитоферез.

. Все перечисленные.

Какие приемы и методы нет смысла применять для лечения больных хроническим миелолейкозом?

1. Плазмоферез.

2. Лучевая терапия.

. Спленэктомия.

. Пересадка костного мозга.

. Все перечисленные.

Какой цитостатик является препаратом первого выбора при лечении больных хроническим миелолейкозом?

1. Миелосан.

2. Гидроксимочевина.

. Миелобромол.

. Метотрексат.

. 6-меркаптопурин.

Какой метод лечения позволяет добиться у большей половины больных хроническим миелолейкозом полной ремиссии?

1. Монохимиотерапия гидроксимочевиной.

2. Полихимиотерапия по схеме АВАМП.

. Спленэктомия.

. Цитоферез.

. Трансплантация костного мозга.

С какой целью применяется лучевая терапия у больных с хроническим миелолейкозом?

1. Лечение гигантской спленомегалии и опухолеподобных лейкемид.

2. Лечение синдрома гиперлейкоцитоза.

. Лечение тромбоцитоза.

. Лечение болей в костях и позвоночнике.

. При всех упомянутых обстоятельствах.

Когда применяется спленэктомия при лечении больных хроническим миелолейкозом?

1. При угрожающем разрыве селезенки.

2. При глубокой тромбоцитопении.

. При выраженном гемолизе эритроцитов.

. При всех указанных обстоятельствах.

. Ни при одном из указанных обстоятельств.

**Истинная полицитемия**

**Определение**

лейкоз полицитемия заболевание лечение

Истинная полицитемия или болезнь Вакеза - миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов.

**МКБ10:** D45 - Полицитемия истинная.

**Этиология**

В этиологии истинной полицитемии может иметь значение латентная вирусная инфекция.

**Патогенез**

В результате вызванной вирусом мутации в костном мозге появляется дополнительный, опухолевый клон клеток-предшественников. Подобно нормальному, опухолевый клон сохраняет способность формировать эритроцитарную, гранулоцитарную, мегакариоцитарную линии кроветворения. Эти линии достигают конечной дифференциации до зрелых эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов. Хотя клетки крови (как нормальные, так и опухолевой генерации) интенсивно разрушаются фиксированными макрофагами селезенки, о чем свидетельствует повышенный уровень в крови мочевой кислоты, билирубина, формируется трехростковая полицитемия: эритроцитоз, гранулоцитоз, тромбоцитоз. В связи с «невыполнением» в полном объеме своей функции по устранению из кровообращения избытка форменных элементов крови компенсаторно увеличивается селезенка. Эритроцитоз по механизму обратной связи регуляторно подавляет продукцию эритропоэтина. Опухолевый клон кроветворения, нечувствительный к эритропоэтину, расширяет свой плацдарм, метастазируя в селезенку, печень и другие органы. По-видимому, с целью устранения неконтролируемой опухолевой линии кроветворения, в организме включаются иммунные механизмы тотального подавления миелопоэза. В результате истинная полицитемия переходит в другое заболевание - миелофиброз с опустошением костного мозга, формированием апластической анемии. Дополнительные мутации в результате вирусных пассажей, уклонение кроветворных клеток от аутоиммунных миелотоксических воздействий, интоксикация цитостатиками и радиоактивным фосфором могут вызвать появление неконтролируемых опухолевых клонов кроветворных клеток с формированием острого лейкоза.

В патогенезе развернутой стадии болезни ведущее значение имеет аномально высокое содержание эритроцитов в периферической крови. Это увеличивает ее вязкость, приводя к нарушениям гемоциркуляции, избыточному полнокровию органов и тканей с компенсаторным (нужно проталкивать вязкую кровь) повышением артериального давления. Возникают разнообразные патологические реакции, обусловленные большим содержанием в крови гранулоцитов, тромбоцитов: тромбозы, геморрагический синдром.

**Клиническая картина**

Заболевание начинается незаметно и медленно прогрессирует.

В развернутую фазу в связи с эритроцитозом больных начинают беспокоить головокружения, головная боль, шум в ушах, ощущения распирания и приливы жара к голове, нарушения зрения в виде двоения, красных пятен в глазах, обмороки, склонность к судорогам, зуд кожи. Прогрессирующая гиперплазия костного мозга вызывает появление распирающих болей в костях.

Многих беспокоят боли в области сердца, в подложечной области, в левом подреберье в проекции увеличенной селезенки.

Характерным симптомом является эритромелалгия: жгучие, нестерпимые боли в кончиках пальцев, которые могут временно облегчаться приемом аспирина. Могут возникать некрозы на дистальных фалангах пальцев рук.

Беспокоят носовые, желудочные кровотечения.

Могут возникать тромбозы сосудов головного мозга с характерной очаговой неврологической симптоматикой. Не связанный с атеросклерозом тромбоз коронарных артерий является основной причиной инфарктов миокарда у больных истинной полицитемией.

При объективном исследовании обращает внимание плетора (полнокровие): багрово-цианотичный цвет лица, яркая окраска губ, выраженная гиперемия конъюнктивы («кроличьи глаза»), ярко-красные язык и мягкое небо с отчетливой границей перехода в твердое небо. Кожа туловища и конечностей розовая, подкожные вены расширены.

Кожа нижних конечностей с участками пигментации, вызванной нарушениями кровотока вязкой крови в мелких венозных сосудах.

Спленомегалия является типичным признаком истинной полицитемии Часто сочетается с гепатомегалией.

Границы сердца расширены. Артериальное давление повышено. Могут формироваться язвы желудка и 12-перстной кишки. На фоне гиперурикемии, вызванной интенсивным распадом гранулоцитов в селезенке, появляются симптомы вторичной подагры, мочекаменной болезни.

В связи с носовыми кровотечениями и в результате кровопусканий у больного может сформироваться сидеропенический синдром.

В клиническом течении болезни выделяются три стадии:

1. Начальная стадия продолжительностью около 5 лет. Характеризуется умеренным эритроцитозом, небольшой плеторой, отсутствием спленомегалии, редкостью сосудистых и тромботических осложнений. Выявляется трехростковая гиперплазия костного мозга.

2. Развернутая эритремическая стадия продолжительностью более 10 лет, которая разделяется на две подстадии.

a. Без миелоидной метаплазии селезенки. Характеризуется выраженной плеторой, эритромелалгией, спленомегалией, панмиелозом - выраженной эритромиелоидной и мегакариоцитарной гиперплазией костного мозга с замещением жирового мозга красным. Часто возникают тромботические осложнения в виде инфарктов, инсультов, некрозов кончиков пальцев.

b. С миелоидной метаплазией селезенки. Проявляется выраженной спленомегалией, гепатомегалией, умеренно выраженной плеторой, панмиелозом, кровоточивостью, тромботическими осложнениями.

3. Терминальная анемическая стадия. Соответствует формированию миелофиброза. Проявляется апластической анемией с панцитопенией, выраженной спленомегалией, гепатомегалией. В этой стадии заболевание может трансформироваться в хронический миелолейкоз, острый лейкоз. Особенно в случаях применения для лечения радиоактивного фосфора и цитостатиков.

**Диагностика**

Общий анализ крови: эритроцитоз выше 5.7х109/л, гемоглобин более 177 г/л. Тромбоцитоз. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до единичных метамиелоцитов и миелоцитов. СОЭ снижена до 0,5-1 мм/час.

Вязкость крови в 5-8 раз выше нормы.

Гематокрит: выше 52%.

Биохимическое исследование крови: повышенное содержание мочевой кислоты, умеренное повышение уровня билирубина.

Стернальная пункция: выраженная гиперплазия всех трех ростков миелопоэза - эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного, с замещением жирового мозга красным. В терминальную стадию признаки миелофибраза.

**Дифференциальный диагноз**

Истинную полицитемию необходимо дифференцировать с вторичными симптоматическими эритроцитозами, большая часть которых систематизирована в следующей классификации:

· Вторичные абсолютные эритроцитозы как результат гиперпродукции эритропоэтинов.

o При генерализованной тканевой гипоксии - гипоксический компенсаторный эритроцитоз:

§ с артериальной гипоксемией: "высотная" болезнь, хроническая легочная недостаточность, врожденные "синие" пороки сердца, карбоксигемоглобинемия при интенсивном курении табака;

§ без артериальной гипоксемии: гемоглобинопатии с повышенным сродством к кислороду.

o При опухолях (паранеопластические эритроцитозы): гипернефрома, гемангиоматоз мозжечка, гематома, миома матки, опухоли надпочечников, киста гипофиза, вирилизирующие опухоли яичников.

o При локальной ишемии почек: кисты почек, гидронефроз, стеноз почечных артерий.

· Вторичные относительные гемоконцентрационные эритроцитозы: стрессовый эритроцитоз, эритроцитоз на фоне приема больших доз мочегонных препаратов, после многократной рвоты, при поносах.

· Первичный эритроцитоз - семейный немиелопролиферативный, неясной этиологии.

Диагноз любого из представленных выше вторичных эритроцитозов можно исключить, если при обследовании больного выявлена совокупность следующих признаков:

· Отсутствие объективных причин для формирования вторичного эритроцитоза.

· Содержание эритроцитов в крови выше 6х1012/л у мужчин, и 5,7х1012/л у женщин.

· Гемоглобин выше 177 г/л у мужчин и 172 г/л у женщин.

· Гиперплазия эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков в костном мозге с вытеснением из него жира.

· Спленомегалия.

· Клинические проявления плеторического синдрома: вишнево-красный цвет кожи, слизистых, эритромелалгия, склонность к тромбозам, геморрагический синдром, симптоматическая артериальная гипертензия.

· Низкое содержание эритропоэтина в крови.

**План обследования**

· Общий анализ крови.

· Гематокрит.

· Биохимический анализ: мочевая кислота, билирубин, сывороточное железо.

· Стернальная пункция и/или трепанобиопсия крыла подвздошной кости.

**Лечение**

Приняты следующие критерии выбора методов терапии истинной полицитемии (по А.И. Воробьеву):

· Лечение не начинать до тех пор, пока не будет установлен точный диагноз истинной полицитемии.

· Лечение индивидуализировать: у пациентов старше 70 лет использовать радиоактивный фосфор Р32 и кровопускания; у больных 50-70 лет - кровопускания и гидроксимочевину; у лиц моложе 50 лет - по возможности только кровопускания.

· До начала любой другой терапии пытаться снизить гематокрит при помощи кровопусканий.

· Гематокрит поддерживать на уровне ниже 46%.

· Пациентам, у которых высок риск развития тромботических осложнений, назначать цитостатические препараты.

· Избегать назначение цитостатиков пациентам в возрасте до 50 лет.

· Воздерживаться от плановых оперативных вмешательств до тех пор, пока болезнь не будет контролироваться (находиться в фазе ремиссии) в течение минимум 2 месяцев.

· Избегать глубокого дефицита железа в организме больного.

Кровопускания проводятся с целью устранения плеторы. За один сеанс извлекают около 500 мл крови. У пожилых людей, при наличии тяжелой сердечной и церебральной патологии, количество одномоментно удаляемой крови уменьшают до 350 мл. Кровопускания повторяют через день если больной лечится стационарно, или через 2 дня при амбулаторном лечении. Накануне первого кровопускания проводят антиагрегантную терапию: ацетилсалициловая кислота 0,125 - 2 раза в день или курантил до 200 мг в день и продолжать ее еще 1-2 недели после последнего кровопускания. Непосредственно перед кровопусканием следует ввести внутривенно капельно 400 мл реополиглюкина вместе с 5 тыс. ЕД гепарина.

Кровопускания можно заменить цитоферезом. С помощью центрифужного фракцинатора из изъятых у больного 1000-1500 мл крови извлекаются форменные элементы, а плазму возвращают больному. Дефицит жидкости компенсируется введением реополиглюкина в количестве, равном объему удаленных эритроцитов. Процедуры цитофереза повторяют через 5-7 дней. Они хорошо переносятся больными и обеспечивают ремиссию в течение 1-2 лет.

Радиоактивный фосфор Р32 применяется при лечении больных старше 70 лет. Препарат принимают внутрь по 2-3 микрокюри с интервалом в 7 дней. Курсовая доза 5-8 микрокюри.

Из цитостатиков препаратом выбора является гидроксимочевина. Она отличается наименьшей способностью индуцировать острые лейкозы. Гидроксимочевину назначают вместе с кровопусканиями в дозе 30 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 1 недели, затем переходят на поддерживающую дозу - 15 мг/кг в сутки ежедневно. Если гидроксимочевина оказывается неэффективной, могут применяться другие цитостатики:

Имифос - 50 мг внутривенно 1 раз в день.

Миелосан - перорально по 2 мг 2-3 раза в день.

Миелобромол дают по 250 мг 1 раз в день в течение двух недель, затем через день, через 2 и через 3 дня до наступления клинико-гематологической ремиссии.

С целью уменьшения гиперурикемии назначают аллопуринол по 100 мг трижды в день.

Для профилактики тромбозов необходим постоянный прием антиагрегантов: аспирина, тиклопидина, клопидогреля, курантила.

Зуд кожи является показанием для назначения антигистаминных препаратов: димедрола, пипольфена, тавегила..

При лечении симптоматической артериальной гипертензии применяют антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы.

В терминальную стадию заболевания для предотвращения прогрессирования апластической анемии назначают преднизолон в больших дозах - 80-120 в день в течение 2 недель, с последующим медленным снижением дозировки до полной отмены препарата. Неэффективность глюкокортикоидной терапии является основанием для спленэктомии. С целью симптоматического лечения глубокой анемии осуществляют инфузии эритроцитарной массы.

**Прогноз**

Относительно благоприятный. Без лечения продолжительность жизни больных эритремией 6-7 лет, при адекватном лечении более 15 лет. Лечение цитостатиками, радиоактивным фосфором увеличивает вероятность осложнения болезни острым лейкозом.

**Тесты для самоконтроля**

Какая формулировка соответствует определению истинной полицитемии?

1. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых эритроцитов.

2. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых эритроцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов.

. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов.

. Миелопролиферативное заболевание с формированием опухолевого костномозгового клона клеток предшественников, способных дифференцироваться до зрелых эритроцитов, гранулоцитов.

. Метастатическое опухолевое заболевание костного мозга с формированием вторичного эритроцитоза в периферической крови.

Какие патогенетические особенности характерны для истинной полицитемии?

1. Возникновение опухолевого клона костномозговых клеток, способных дифференцироваться до зрелых эритроцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, мегакариоцитов.

2. Возникновение опухолевого клона костномозговых клеток, способных дифференцироваться до зрелых эритроцитов.

. Возникновение опухолевого клона костномозговых клеток, способных дифференцироваться до зрелых гранулоцитов, мегакариоцитов.

. Возникновение опухолевого клона костномозговых клеток, способных дифференцироваться до зрелых эритроцитов, гранулоцитов, мегакариоцитов.

. Возникновение опухолевого клона костномозговых клеток, способных дифференцироваться до зрелых лимфоцитов и эритроцитов.

Какие заболевания могут осложнять истинную полицитемию или являться исходом этого заболевания.

1. Острый лейкоз.

2. Хронический миелолейкоз.

. Остеомиелофиброз.

. Любое из перечисленных.

. Ни одно из перечисленных.

Какие процессы имеют значение в патогенезе истинной полицитемии?

1. Высокая вязкость крови, обусловленная эритроцитозом.

2. Избыточное полнокровие кожи, слизистых, внутренних органов.

. Компенсаторная спленомегалия в связи с недостаточным темпом устранения из циркуляции эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов.

. Все перечисленные.

. Ни один из перечисленных.

Какие процессы не относятся к патогенезу истинной полицитемии?

1. Артериальная гипертензия.

2. Тромбозы.

. Геморрагии.

. Эрозивный артрит.

. Гиперурикемия.

Какие жалобы не типичны для больных с истинной полицитемией?

1. Головокружения.

2. Головная боль.

. Шум в ушах.

. Ощущения распирания головы.

. Скованность в суставах по утрам.

Каких жалоб больные с истинной полицитемией обычно не предъявляют?

1. Приливы жара к голове.

2. Нарушения зрения в виде двоения предметов, красных пятен.

. Склонность к обморокам.

. Склонность к судорогам.

. Постоянный субфебрилитет.

Каких жалоб больные с истинной полицитемией обычно не предъявляют?

1. Распирающие боли в костях.

2. Боли в подложечной области.

. Постоянная жажда.

. Зуд кожи.

. Боли в левом подреберье в области селезенки.

Что такое эритромелалгия у больных с истинной полицитемией?

1. Багрово-красный цвет пальцев кистей рук.

2. Пятнистая бело-красная окраска кожи пальцев кистей рук.

. Жгучие, нестерпимые боли в кончиках пальцев.

. Кровотечение из прямой кишки.

. Носовое кровотечение.

Что уменьшает проявления эритромелалгии у больных истинной полицитемией?

1. Прием аспирина.

2. Согревание рук.

. Охлаждающие компрессы.

. Массаж.

. Все перечисленное.

Что не относится к проявлениям плеторы у больных истинной полицитемией?

1. Багрово-цианотичный цвет лица с яркой окраской губ.

2. Эритема лица в виде бабочки.

. Выраженная гиперемия конъюнктивы («кроличьи глаза»).

. Ярко-красные язык и мягкое небо с отчетливой границей перехода в твердое небо.

. Кожа туловища и конечностей розовая, подкожные вены расширены.

Какие объективные признаки и синдромы не характерны для больных истинной полицитемией?

1. Плетора.

2. Эритромелалгия.

. Ксеростомия.

. Артериальная гипертензия.

. Спленомегалия.

Какие патологические процессы не характерны для истинной полицитемии?

1. Вторичная подагра.

2. Мочекаменная болезнь.

. Инфаркты миокарда не связанные с ИБС.

. Хронический гломерулонефрит.

. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Какое патологическое состояние формируется у больных истинной полицитемией в развернутую фазу заболевания, вызванное кровотечениями и кровопусканиями?

1. Железодефицитная анемия.

2. Сидеропенический синдром.

. Гиперурикемия.

. Эритромелалгия.

. Плетора.

Каких стадий не бывает в клиническом течении истинной полицитемии?

1. Начальная стадия

2. Развернутая эритремическая стадия без миелоидной метаплазии селезенки.

. Развернутая эритремическая стадия с миелоидной метаплазией селезенки.

. Терминальная анемическая стадия.

. Все стадии бывают.

Какие клинические проявления не характерны для начальной стадии истинной полицитемии?

1. Умеренный эритроцитоз.

2. Небольшая плетора.

. Отсутствие спленомегалии.

. Трехростковая гиперплазия костного мозга.

. Все указанные проявления характерны.

Какие клинические проявления не характерны для развернутой эритремической стадии без миелоидной метаплазии селезенки.

1. Выраженная плетора.

2. Эритромелалгия.

. Спленомегалия.

. Панмиелозом.

. Гепатомегалия.

Какие клинические проявления не характерны для развернутой эритремической стадии с миелоидной метаплазией селезенки.

1. Выраженная спленомегалия.

2. Гепатомегалия.

. Умеренно выраженная плетора.

. Панмиелоз.

. Эритромелалгия.

Что не характерно для терминальной стадии истинной полицитемии?

1. Миелофиброз.

2. Апластическая анемия.

. Панцитопения.

. Гепатоспленомегалия.

. Плетора.

Какие осложнения характерны для терминальной стадии истинной полицитемии?

1. Острый лейкоз.

2. Хронический миелолейкоз.

. Апластическая анемия.

. Ничего из перечисленного не характерно.

. Все характерно.

Какие отклонения в общем анализе крови не типичны для истинной полицитемии?

1. Эритроцитоз выше 5.7х109/л.

2. Гемоглобин более 177 г/л.

. Тромбоцитоз.

. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до метамиелоцитов и миелоцитов.

. СОЭ увеличена до 40-50 мм/час.

Какие отклонения в анализе крови не типичны для истинной полицитемии?

1. Вязкость крови выше нормы в 5-8 раз.

2. СОЭ снижена до 0,5-1 мм/час.

. Гематокрит больше 52%.

. Все приведенные отклонения не типичны.

. Все приведенные отклонения типичны для данного заболевания.

Каких отклонений в биохимическом анализе крови обычно не бывает у больных истинной полицитемией?

1. Повышенный уровень билирубина.

2. Повышенный уровень мочевой кислоты.

. Повышенный уровень мочевины.

. Все указанные отклонения могут возникать.

. Ни одного из указанных отклонений не бывает.

Какие отклонения из приведенных ниже не типичны для морфологической картины костного мозга у больных в развернутую стадию истинной полицитемии?

1. Гиперплазия эритроидного ростка.

2. Гиперплазия гранулоцитарного ростка.

. Гиперплазия мегакариоцитарного ростка.

. Замещение жирового мозга красным.

. Все отклонения типичны.

Какие симптомы не позволяют дифференцировать вторичный эритроцитоз от истинной полицитемии?

1. Трехростковая эритроидная, гранулоцитарная, мегакариоцитарная гиперплазия костного мозга.

2. Снижено содержание эритропоэтина в крови.

. Спленомегалия.

. Ни один из перечисленных.

. Совокупность всех перечисленных.

Какие пункты из плана обследования больного истинной полицитемией можно исключить без ущерба для качества диагностики?

1. Общий анализ крови.

2. Гематокрит.

. Биохимический анализ: мочевая кислота, билирубин, сывороточное железо.

. Иммунологический анализ: ЦИК, содержание иммуноглобулинов всех классов.

. Стернальная пункция и/или трепанобиопсия крыла подвздошной кости.

Что из относящегося к тактике лечения больных истинной полицитемией является не верным?

1. У больных старше 70 лет использовать для лечения радиоактивный фосфор Р32 и кровопускания.

2. У больных 50-70 лет использовать для лечения кровопускания и введение гидроксимочевины.

. У лиц моложе 50 лет для лечения использовать по возможности только кровопускания.

. У лиц старше 50 лет с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы удалять за один сеанс кровопускания не менее 500 мл крови.

. Все является верным.

Что из относящегося к тактике лечения больных истинной полицитемией является не верным?

1. Лечение не начинать до тех пор, пока не будет установлен точный диагноз истинной полицитемии.

2. Лечение индивидуализировать: у пациентов старше 70 лет использовать радиоактивный фосфор Р32 и кровопускания; у больных 50-70 лет - кровопускания и гидроксимочевину; у лиц моложе 50 лет - по возможности только кровопускания.

. До начала любой другой терапии пытаться снизить гематокрит при помощи кровопусканий.

. Гематокрит поддерживать на уровне ниже 46%.

. Все является верным.

Что из относящегося к тактике лечения больных истинной полицитемией является не верным?

1. Пациентам, у которых высок риск развития тромботических осложнений, назначать цитостатические препараты.

2. Избегать назначение цитостатиков пациентам в возрасте до 50 лет.

. Избегать у больных младше 50 лет удаления за 1 сеанс кровопускания больше 350 мл крови.

. Воздерживаться от плановых оперативных вмешательств до тех пор, пока болезнь не будет контролироваться (находиться в фазе ремиссии) в течение минимум 2 месяцев.

. Избегать глубокого дефицита железа в организме больного.

Какой метод является альтернативой кровопусканию у больных истинной полицитемией?

1. Лечение препаратами гидроксимочевины.

2. Цитоферез.

. Плазмоферез.

. Гемосорбция.

. Все указанные методы.

Какие цитостатические препараты не применяются у больных с истинной полицитемией?

1. Гидроксимочевина.

2. Имифос.

. Миелосан.

. Миелобромол.

. Циклофосфамид.

Что не применяется при лечения апластической анемии у больных в терминальную стадию истинной полицитемии?

1. Инфузии эритроцитарной массы.

2. Лечение высокими дозами преднизолона - 80-100 мг/сутки.

. Спленэктомия.

. Ничего из упомянутого не применяется.

. Все упомянутое применяется.

**Ответы к тестам**

Тема: Острый лейкоз.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 - 5 | 13 - 3 | 25 - 4 |
| 2 - 5 | 14 - 3 | 26 - 5 |
| 3 - 4 | 15 - 4 | 27 - 4 |
| 4 - 3 | 16 - 2 | 28 - 1 |
| 5 - 5 | 17 - 3 | 29 - 3 |
| 6 - 1 | 18 - 5 | 30 - 3 |
| 7 - 2 | 19 - 3 | 31 - 1 |
| 8 - 3 | 20 - 5 | 32 - 3 |
| 9 - 5 | 21 - 4 | 33 - 3 |
| 10 - 3 | 22 - 1 | 34 - 3 |
| 11 - 4 | 23 - 5 |  |
| 12 - 4 | 24 - 4 |  |

Тема: Хронический лимфолейкоз.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 - 213 - 425 - 2 |  |  |
| 2 - 4 | 14 - 5 | 26 - 4 |
| 3 - 2 | 15 - 5 | 27 - 5 |
| 4 - 1 | 16 - 3 | 28 - 5 |
| 5 - 5 | 17 - 4 | 29 - 2 |
| 6 - 4 | 18 - 1 | 30 - 2 |
| 7 - 1 | 19 - 1 | 31 - 5 |
| 8 - 5 | 20 - 1,2 | 32 - 3 |
| 9 - 5 | 21 - 2 | 33 - 5 |
| 10 - 4 | 22 - 1 |  |
| 11 - 4 | 23 - 4 |  |
| 12 - 3 | 24 - 5 |  |

Тема: Хронический миелолейкоз.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 - 313 - 525 - 1 |  |  |
| 2 - 4 | 14 - 5 | 26 - 4 |
| 3 - 2 | 15 - 2,3,4 | 27 - 1 |
| 4 - 3 | 16 - 2,3,4 | 28 - 1 |
| 5 - 2 | 17 - 2,3,4 | 29 - 5 |
| 6 - 1 | 18 - 5 | 30 - 2 |
| 7 - 4 | 19 - 1 | 31 - 1 |
| 8 - 5 | 20 - 2,3,4 | 32 - 2 |
| 9 - 4 | 21 - 2,3,4 | 33 - 5 |
| 10 - 5 | 22 - 2,3,4 | 34 - 1 |
| 11 - 2 | 23 - 3 | 35 - 4 |
| 12 - 3 | 24 - 1 |  |

Тема: Истинная полицитемия.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 - 3 | 13 - 4 | 25 - 5 |
| 2 - 4 | 14 - 2 | 26 - 4 |
| 3 - 4 | 15 - 5 | 27 - 4 |
| 4 - 4 | 16 - 5 | 28 - 5 |
| 5 - 4 | 17 - 5 | 29 - 3 |
| 6 - 5 | 18 - 5 | 30 - 2 |
| 7 - 5 | 19 - 6 | 31 - 5 |
| 8 - 3 | 20 - 5 | 32 - 5 |
| 9 - 3 | 21 - 5 |  |
| 10 - 1 | 22 - 5 |  |
| 11 - 2 | 23 - 3 |  |
| 12 - 3 | 24 - 5 |  |