**РЕФЕРАТ**

**НА ТЕМУ: Эритремия. Хронический лимфолейкоз**

**1 Эритремия (полицитемия, болезнь Вакеза)**

Эритремия представляет собой доброкачественную опухоль системы крови, развивающуюся из клетки-предшественницы миелопоэза. Основным субстратом опухоли являются зрелые эритроциты. Заболевание характеризуется увеличением количества эритроцитов и гемоглобина, повышением объема циркулирующей крови.

Наряду с эритроцитозом часто наблюдается повышенное содержание гранулоцитов и тромбоцитов, что свидетельствует о гиперплазии всех трех ростков костномозгового кроветворения с преимущественным поражением эритроидного ростка. Эритремия, как и другие формы гемобластоза, имеет клоновый патогенез.

Πатоморфология. При эритремии наблюдается тотальная гиперплазия клеточных элементов костного мозга (пакмиелоз) без нарушения их созревания. В диафизах трубчатых костей отмечается превращение желтого костного мозга в красный, а в селезенке, печени и других органах — появление очагов миелоидного кроветворения. В конечном периоде заболевания наблюдаются фибротические и остеосклеротические процессы в костном мозге, а иногда изменения, характерные для миелолейкоза. На вскрытии отмечается резкое полнокровие всех внутренних органов, часто наличие сосудистых тромбов и инфарктов в головном мозге, селезенке, почках *·* и др. При повышении артериального давления выявляют также изменения, связанные с гипертензией (гипертрофия левого желудочка и кардиосклероз, реже нефроангиосклероз).

Клиника. Заболевание наблюдается чаще у лиц пожилого возраста. Начало постепенное и незаметное. Отмечается повышенная утомляемость, бессонница, тяжесть в голове, головная боль, боль в области сердца, иногда нарушение зрения и слуха. В некоторых случаях наблюдается приступообразная боль в кончиках пальцев, сопровождающаяся покраснением их (эритромелалгия), а также боль в костях, особенно нижних конечностей. Указанные субъективные ощущения связаны с повышенным кровенаполнением сосудов, а также с функциональными нейрососудистыми расстройствами. Часто наблюдается кожный зуд.

Наиболее важным объективным симптомом является вишнево-красный цвет кожи и видимых слизистых оболочек. Обращает на себя внимание гиперемия конъюнктивы (симптом «кроличьих глаз»). Цианотичный оттенок кожи и слизистых оболочек обусловлен повышенным содержанием восстановленного гемоглобина в капиллярах. Следующий по частоте симптом эритремии — увеличение селезенки (реже печени) за счет повышенного кровенаполнения, а также развития в них миелоидной метаплазии. Важным, хотя и менее постоянным признаком болезни является артериальная гипертензия (в 50 % случаев), причины развития которой при эритремии не совсем ясны. По-видимому, это связано с увеличением объема циркулирующей крови. При эритремии наблюдаются также изменения других органов: гиперемия слизистых оболочек дыхательных путей и пищевого канала, нарушение функции почек, функциональные и органические изменения сосудов (акропарестезия, эндартериит, тромбангиит).

Заболевание часто осложняется внутрисосудистым тромбозом (особенно вен нижних конечностей, нередко сопровождающимся развитием трофических язв, сосудов спленопортальной системы, сердца, мозга и др.). В основе тромбоза лежат следующие причины: замедление кровотока, повышение вязкости крови, а также увеличение количества эритроцитов и тромбоцитов, способствующее их агломерации, изменение стенки сосудов. Наряду с этим возможны кровотечения из слизистых оболочек (носовое, желудочно-кишечное, маточное), причинами которых могут быть переполнение сосудов кровью, дистрофические изменения стенки сосудов, функциональная неполноценность тромбоцитов.

Характерна картина крови при эритремии. Увеличено количество эритроцитов (6—12 Т/л и выше) и содержание гемоглобина (11,ΤΗ,89 ммоль/л и более), отмечается нейтрофильный лейкоцитоз (15— 20 Г/л) со сдвигом лейкограммы влево. Иногда количество лейкоцитов может быть нормальным. Содержание тромбоцитов у большинства больных повышено (400—1000 Г/л). СОЭ резко снижена (1—2 мм/ч), что объясняется увеличением количества эритроцитов и особенно повышением вязкости крови (7,5—8,5 вместо 4,5— 5). Общий объем крови увеличен в 2—3 раза, главным образом за счет эритроцитов. Отношение эритроцитов к плазме составляет 80/20—85/15 (в норме 45/55).

В костном мозге отмечается выраженная гиперплазия всех трех ростков кроветворения с преобладанием эритроцитарногои мегакариоцитарного. Мегакариоциты отличаются большими размерами, часто образуют скопления, особенно четко выявляемые при гистологическом исследовании костного мозга (трепанобиопсия).

Течение. В течении заболевания различают три стадии: начальную, эритремическую и терминальную. Начальная стадия характеризуется почти бессимптомным течением, незначительным эритроцитозом (5— 6 Т/л) без лейкоцитоза и тромбоцитоза. Эритремическая стадия проявляется развернутой клинической картиной, панцитозом и сосудистыми осложнениями. И наконец, терминальная стадия — это стадия исходов и тяжелых осложнений (коронаротромбоз, очаги размягчения в головном мозге на почве тромбоза и кровоизлияний, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, цирроз печени и т. д.). Возможна трансформация эритремии в миелофиброз (остеомиелосклероз) или хронический миелолейкоз как естественное завершение миелопролиферативного процесса, лежащего в основе заболевания.

При развитии вторичного миелофиброза исчезают внешние признаки эритремии, показатели красной крови и количество лейкоцитов снижаются вплоть до развития анемии и лейкопении, сдвиг лейкограммы нарастает, появляются эритробласты и дегенеративно измененные элементы эритроидного ряда.

При исследовании костного мозга (трепанобиопсия) отмечается развитие фиброзной, реже остеоидной ткани на фоне редукции кроветворной.

Возможен также исход эритремии в острый лейкоз. Эта трансформация может быть спонтанной, но чаще возникает под влиянием терапии, прежде всего радиоактивным фосфором, способным вызывать изменения в хромосомном аппарате.

Продолжительность жизни больных в среднем составляет 6—8 лет.

Дифференциальный диагноз эритремии следует проводить с вторичным эритроцитозом. Причины вторичного эритроцитоза могут быть следующие: врожденные пороки сердца; хронические заболевания органов дыхания, сопровождающиеся недостаточностью легких (диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, склероз легочных артерий — синдром Айерсы и др.); горная болезнь — гипоксический эритроцитоз; эндокринные заболевания, в частности аденомы и кисты гипофиза, опухоли коркового вещества надпочечников (синдром Иценко — Кушин-га); заболевания почек (гипернефроидный рак, поликистоз почек, гидронефроз), при которых наблюдается повышенное образование эритропоэтинов; язвенная болезнь желудка в двенадцатиперстной кишки, сопровождающаяся повышенной ассимиляцией кобальта вследствие гиперсекреции гастромукопротеида («кобальтовый» эритроцитоз).

От вторичного (симптоматического) эритроцитоза эритремия отличается спленомегалией, гиперлейкоцитозом со сдвигом лейкограммы влево и особенно гипертромбоцитозом. совершенно не свойственными вторичному эритроцитозу. Диагноз эритремии подтверждается наличием повышенной вязкости крови, резкого увеличения показателей гематокрита и данными трепанобиопсии и миелограммы, с помощью которых в этих случаях обнаруживается значительная клеточная гиперплазия (и особенно мегакариоцитоз). В ранних стадиях заболевания необходимо урологическое исследование для исключения эритроцитоза почечного генеза (гипернефроидный рак), который развивается чаще, чем диагностируется.

Лечение. В начальной стадии заболевания специфической терапии не требуется. Больным следует остерегаться солнечных облучений и физиотерапевтических процедур.

При наличии выраженного плеторического синдрома показаны эритроцитаферез или кровопускания на фоне дезагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота по 0,5—1 г и курантил по 150—200 мг в сутки). Кровопускания проводят по 500— 700 мл с промежутками 2—5 дней до нормализации количества эритроцитов и гемоглобина и снижения показателей гематокрита хотя бы до 0,55—0,5. Непосредственно перед кровопусканием рекомендуется введение 400 мл реополиглюкина и 5000 ЕД гепарина.

Однако эффективность кровопусканий нестойкая. Отрицательной сто. роной их является развитие дефицита железа, а также возможная стимуляция кроветворной функции костного мозга, особенно тромбоцитопоэза, что усиливает склонность к тромбозу. В эритремической стадии заболевания, особено при наличии лейкоцитоза, гипертромбоцитоза, спленомегалии, при выраженном кожном зуде, сосудистых осложнениях показана цитостатическая терапия. Широко применяются следующие препараты: миелосан (4—6 мг в сутки, курс лечения — 300—350 мг); миелобромол (250 мг в сутки, курс лечения — 2500—6500 мг) и наиболее эффективный препарат имифос (50 мг в сутки внутримышечно ежедневно или через день, курс лечения — 300—650 мг). Последний обладает тропизмом к мегакариоцитарному ростку, поэтому он особенно показан при гипертромбоцитозе.

Поддерживающая терапия осуществляется назначением миелосана (2 мг в сутки через 3—7 и более дней) или миелобромола (250 мг в сутки с теми же интервалами).

Применение радиоактивного фосфора дает хороший питопенический эффект, однако препарат обладает лейкозогенным действием, способствует трансформации эритремии з острый лейкоз. Поэтому в настоящее время его не применяют.

Из дополнительных методов рекомендуются антикоагулянты (при тромбозе), гипотензивные (при гипертензии), сердечнососудистые, железосодержащие (при дефиците железа) средства.

В стадии миелофиброза назначают кортикостероиды, анаболические стероиды, гемотрансфузии.

**2 Хронический лимфолейкоз (Lympholeucosis chronica)**

Хронический лимфолейкоз — это опухолевый процесс лимфоидной ткани — иммунокомпетентной системы. Клеточный субстрат хронического лимфолейкоза составляют морфологически зрелые лимфоциты, в основном В-популяция (В-форма). Редкие варианты представлены Т-лимфоцитами (Т-форма). Четкого различия в клиническом течении между этими двумя формами заболевания нет.

Для хронического лимфолейкоза характерна лимфоидная пролиферация в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке и печени, которые нередко увеличиваются до значительных размеров. Гиперплазии лимфоидных органов способствует также нарушение процессов рециркуляции лимфоцитов, в больших количествах депонирующихся в органах кроветворения.

Одной из основных особенностей хронического лимфолейкоза является функциональная неполноценность лимфоцитов, нарушение активного антителообразования. Накапливаясь в органах и тканях, функционально инертные лимфоциты вытесняют популяцию иммунокомпетентных лимфоцитов.

Ослабление иммунитета клинически проявляется частыми и разнообразными инфекционными осложнениями. Синдром недостаточности иммуноглобулинов (антител) возникает уже в раннем периоде заболевания. Наряду с этим при хроническом лимфолейкозе наблюдаются и аутоиммунные конфликты, связанные с появлением антител к собственным клеткам крови (гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбо- и гранулоцитопения).

Клиника. Хронический лимфолейкоз обычно встречается после 50 лет, среди мужчин — в два раза чаще. Клиническая картина его чрезвычайно разнообразна, что объясняется стадийностью течения и наличием различных клинико-гематологических вариантов болезни.

По клинической картине различают два варианта хронического лимфолейкоза: доброкачественный (медленнотекущий) и злокачественный (быстропрогрессирующий). Однако предсказать характер течения хронического лимфолейкоза в начале заболевания невозможно. Выделяют три стадии течения болезни: начальную, стадию выраженных клинико-гематологических проявлений и конечную (кахектическую).

В большинстве случаев заболевание характеризуется постепенным началом и длительным латентным течением. Больные на протяжении ряда лет не подозревают о существовании болезни. Поэтому нередко заболевание обнаруживается совершенно неожиданно при случайном исследовании крови. Иногда начальный период характеризуется увеличением отдельных групп лимфатических узлов (чаще подчелюстных, шейных и подмышечных) без субъективных нарушений и при полном сохранении работоспособности больного. Длительность начальной стадии колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет.

Вторая стадия характеризуется генерализованным увеличением лимфоузлов, селезенки и печени. Постепенно развивается общая интоксикация организма (повышение температуры тела, потливость, общая слабость, анорексия, кожный зуд и т. д.), связанная с усиленным разрушением лейкоцитов и наводнением организма продуктами нуклеиновых соединений. В этой стадии обычно развивается анемия, которая нарастает при обострении патологического процесса и особенно выражена в III стадии (конечной). Причинами анемии являются лимфоидная метаплазия костного мозга с угнетением эритропоэза, гемолиз, связанный с уменьшением продолжительности жизни эритроцитов (что установлено с помощью радиоактивного хрома), или появлением в крови аутоантител, продуцируемых лимфатической тканью (аутоиммунная гемолитическая анемия) .

При осмотре больного отмечается бледность кожи и слизистых оболочек. Иногда на коже появляются неспецифические высыпания в виде крапивницы, эритемы, опоясывающего лишая и буллезных образований, напоминающих пузырчатку. Эти изменения следует отличать от специфических инфильтратов, образованных Т-лимфоцитами, которые наблюдаются при кожном варианте хронического лимфолейкоза (болезни Сезари).

Лимфатические узлы в различных областях тела достигают иногда больших размеров. При пальпации они эластичны, подвижны, не спаяны между собой и с кожей, безболезненны. Печень и селезенка обычно увеличены и плотны на ощупь, однако не достигают столь больших размеров, как при хроническом миелолейкозе. Со стороны органов кровообращения обнаруживаются те же изменения, что и при миелолейкозе (дистрофия миокарда). Возможна пневмония, которая нередко присоединяется к специфическим лимфоидным инфильтратам в легочной ткани. Последние при хроническом лимфолейкозе развиваются значительно чаще, чем при миелолейкозе, что связано с выраженным развитием лимфатической ткани в легких. Весьма часты поражения пищеварительной системы, что объясняется, с одной стороны, развитием специфических инфильтратов в слизистой оболочке и подслизистой основе (особенно кишок), богатых лимфатической тканью, а с другой — нарушением трофики кишок вследствие сдавления вен портальной системы увеличенными лимфатическими узлами. Поражение пищевого канала проявляется диспепсическими явлениями (поносом или запором). Возможны также изменения почек (пиелит, мочекислый диатез, обусловленный массивным распадом лейкоцитов).

В конечной стадии заболевания резко прогрессируют дистрофические изменения во внутренних органах, связанные с тяжелой гипоксией и интоксикацией. Нарушение трофики тканей приводит к развитию некроза в различных участках организма с присоединением вторичной инфекции (ангина, плеврит, пневмония, фурункулез, пиодермия, септикопиемия, микотический дерматит). Появляется кровоточивость, в патогенезе которой играют роль тромбоцитопения, нарушение свертывания крови, проницаемости стенки сосудов. В терминальном периоде заболевания отмечается выраженная кахексия.

Картина крови при хроническом лимфолейкозе характеризуется значительным лейкоцитозом, в основном за счет зрелых лимфоцитов и наличием лейколиза — телец Боткина — Гумпрехта (см, цв. вклейку, рис. V, с. 480). При высоком содержании лимфоцитов возможно появление в крови единичных пролимфоцитов и лимфобластов. При оценке лейкограммы особое значение имеет содержание гранулоцитов, резкое снижение которых свидетельствует об особой тяжести патологического процесса. Во II и III стадиях заболевания развивается упорная анемия и тромбоцитопения.

В пунктате костного мозга и трепанате подвздошной кости обнаруживается гиперплазия лимфоидных элементов, количество которых по мере прогрессирования заболевания резко нарастает. В конечной стадии происходит тотальная лимфоидная метаплазия и почти полное исчезновение гранулоцитов и клеток эритроцитопоэза.

Помимо типичной формы хронического лимфолейкоза с вышеописанной клиникой выделяют форму Сезари и волосатоклеточный лейкоз, отличающиеся особенностями течения. Для формы Сезари (Т-форма) характерным является изменение кожи (эритема, зуд, опухолевидные разрастания) в связи с лимфатической инфильтрацией ее. Волосатоклеточная форма хронического лимфолейкоза отличается умеренным увеличением лимфоузлов, но значительной спленомегалией, лейкопенией или невысоким лейкоцитозом, анемией и тромбоцитопенией, возникающими уже на ранних стадиях заболевания. Субстратом опухоли при этой форме лейкоза являются В-лимфоциты, имеющие ворсинчатые выступы цитоплазмы (волосатые клетки), дающие яркую диффузную реакцию на кислую фосфатазу, не подавляемую тартратом натрия.

Диагноз хронического лимфолейкоза в классических случаях не вызывает особых затруднений вследствие характерной клинической картины и типичных изменений крови.

Дифференциальный диагноз необходим в начальных стадиях с лейкемоидной лимфатической реакцией, наблюдаемой при различных инфекциях, туберкулезе, инфекционных мононуклеозе и лимфоцитозе. Эти заболевания имеют свою характерную симптоматику. Кроме того, в отличие от хронического лимфолейкоза, при лейкемоидных реакциях в пунктате костного мозга нет выраженной лимфоидной гиперплазии. Количество лимфоцитов увеличено нерезко. Трудности возникают и при таких вариантах заболевания, когда поражаются отдельные группы лимфатических узлов, симулируя различные заболевания лимфатического аппарата, в первую очередь туберкулезный лимфаденит, лимфогранулематоз, лимфо- и ретикулосаркоматоз.

Дифференциальная диагностика туберкулезного лимфаденита с хроническим лимфолейкозом основывается на частом сочетании туберкулеза лимфатических узлов с туберкулезом легких, положительных туберкулиновых пробах, а главное — на особенностях пораженных узлов. При туберкулезном процессе последние обычно спаяны между собой и с кожей вследствие периаденита, подвержены казеозному некрозу и нагноению с образованием свищей.

Отличительные признаки лимфогранулематоза следующие: волнообразные изменения температуры тела, упорный кожный зуд и повышенная потливость; характер лимфатических узлов, имеющих различную консистенцию, в зависимости от фазы развития, но отличающихся большей плотностью, чем при лимфолейкозе. Для лимфогранулематоза характерны нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения (а не лимфоцитоз, как при хроническом лимфолейкозе), эозинофилия. Большое значение имеют исследования пунктата костного мозга и гистологической структуры пораженных лимфоузлов.

При лимфо- и ретикулосаркоматозе пораженные узлы рано спаиваются между собой и с кожей, образуя бугристые конгломераты. В отличие от лимфолейкоза, лимфосаркоматоз протекает с умеренным нейтрофильный лейкоцитозом. Диагноз заболевания устанавливается на основании данных пункции или биопсии лимфатического узла.

Течение хронического лимфолейкоза волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений. Ремиссии возникают под влиянием терапии, могут быть спонтанными. Во время ремиссии уменьшаются лимфатические узлы и селезенка, нормализуется температура тела, улучшаются общее состояние больного и картина крови.

Продолжительность жизни больных в среднем равна 5—6, иногда 10—20 годам. Однако прогноз во всех случаях неблагоприятный. Смерть наступает чаще всего вследствие анемии и кахексии, а также интеркуррентных заболеваний (пневмонии, сепсиса, рожи, обострения туберкулеза легких). Хронический лимфолейкоз может трансформироваться в саркому, в 1—4 % случаев наблюдается бластный криз.

Лечение. В начальной стадии хронического лимфолейкоза рекомендуется выжидательный подход в отношении цитостатической терапии с соблюдением охранительного режима. При увеличении лимфатических узлов и ухудшении общего состояния показана первично-сдерживающая терапия хлорбутином — лейкераном (10—15 мг внутрь 1 раз в 7— 14 дней) или циклофосфаном (200— 300 мг внутрь или внутримышечно 1 раз в 7—14 дней).

В стадии выраженных клинико-гематологических проявлений применяют курсовую химио- или лучевую терапию.

К средствам химиотерапии относятся хлорбутин, циклофосфан, дегранол, фотрин, лофенал и др. Хлорбутин назначают по 6—12 мг в день в зависимости от количества лейкоцитов. При снижении количества лейкоцитов вдвое дозу препарата уменьшают в 2—3 раза. Суммарная доза на курс лечения — 300—400 мг. Назначение хлорбутина показано при умеренном увеличении лимфатических узлов, печени и селезенки. При значительной гиперплазии лимфоидных органов и сублейкемических цифрах лейкоцитов более целесообразно применение циклофосфана, обладающего выраженным противоопухолевым и меньшим (чем хлорбутин) цитопеническим действием. Разовая доза циклофосфана — 200—600 мг, суммарная — 8—15 г.

Дегранол назначают в основном при гиперлейкоцитозе и значительном увеличении лимфатических узлов, печени и селезенки. Разовая доза—50—100 мг внутривенно, на курс — 600—1200 мг. Фотрин вводят по 5—10 мг внутривенно (на курс— 45—400 мг), лофенал —по 0,3—0,6 г в сутки внутрь (курсовая доза — от 30 до 60 г и больше).

По окончании курсового лечения целесообразна поддерживающая терапия одним из вышеуказанных препаратов— хлорбутином (6—12 мг), циклофосфаном (200—300 мг), лофеналом (0,3—0,6 г) 1 раз в 7—10 дней.

При опухолевой форме хронического лимфолейкоза целесообразна полихимиотерапия, например, пятидневная схема ЦОП (циклофосфан, онковин, преднизолон) и др. Кортикостероиды следует назначать лишь при определенных показаниях — выраженном увеличении лимфоидных органов, цитопении, гемолизе.

Лучевая терапия является методом выбора при опухолевой форме, сдавлении органов и тканей, а также при неэффективности цитостатических средств. Применяется дистанционная гамма-терапия, бетатрон. Оптимальными суммарными дозами на селезенку являются 7—20 Гр, а на лимфатические узлы — 15—30 Гр.

Показаниями к удалению селезенки являются аутоиммунные конфликты, гемолиз, некоторые формы заболевания (суб- и лейкопенические, волосатоклеточный лейкоз), протекающие с выраженной спленомегалией. резистентность к химиотерапии при прогрессирующем течении заболевания.

Перспективным методом лечения больных хроническим лимфолейкозом является лейкаферез, осуществляемый с помощью проточно-клеточной центрифуги. Принцип метода основан на разнице массы различных клеток крови, что дает возможность провести их разделение. При этом лейкозные клетки удаляются, а плазма крови и эритроциты вводятся больному. Особенно показан лейкаферез при гиперлейкоцитозе, сочетающемся с анемией и тромбоцитопенией. Курс лечения — 5—8 сеансов лейкафереза. Эффективность лейкафереза повышается, если предварительно назначить преднизолон, поскольку он способствует активному выбросу в кровь лимфоцитов из тканевого депо.

Наряду с лучевой и химиотерапией по показаниям проводятся гемотрансфузии, применяются антибиотики, антистафилококковая плазма, гамма-глобулин, левамизол, тималин и др.

**Использованная литература**

1. Внутренние болезни / Под. ред. проф. Г. И. Бурчинского. ― 4-е изд., перераб. и доп. ― К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. ― 656 с.