РЕФЕРАТ

НА ТЕМУ: Хронический лейкоз. Хронический моноритарный лейкоз. Миелофиброз и остеомиелосклероз

2009г.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЗ

Патогенез. Хронический миелолейкоз развивается при малигнизации клетки-предшественницы миелопоэза. При этом нарушается не только гранулоцитопоэз, но и эритро-, и мегакариоаитопоэз, о чем свидетельствует наличие в клеточных элементах этих рядов кроветворения специфической для данной формы лейкоза патологической хромосомы из 22-й пары с укороченным длинным плечом, филадельфийской (Ph) хромосомы. Последняя встречается в 95—96 % случаев хронического миелолейкоза.

Различают две стадии хронического миелолейкоза: развернутую (моноклоновую доброкачественную) и терминальную (поликлоновую злокачественную). В первой стадии склонность к нерегулируемому росту обнаруживает в первую очередь гранулоцитопоэз. Поэтому клеточный субстрат в этой стадии представлен з основном созревающими и зрелыми гранулоцитами, преимущественно нейтрофильными. В терминальной стадии способность к опухолевому росту может проявиться со стороны всех трех ростков миелопоэза.

Миелоидная гиперплазия при хроническом миелолейкозе наблюдается в костном мозге, селезенке, печени, лимфоузлах и других органах.

Клиника. Хронический миелолейкоз встречается преимущественно в зрелом возрасте (30—50 лет), чаще среди мужчин. В клинической картине его различают три стадии: I — начальную, II — выраженных клинических проявлений (развернутую) и III — терминальную (кахектическую).

В начальной стадии больные жалоб не предъявляют, трудоспособность их сохранена, изменений функций внутренних органов не наблюдается; заболевание нередко выявляется при случайном исследовании крови.

Во II стадии в связи с прогрессированием лейкемического процесса появляются симптомы интоксикации, слабость, повышенная потливость, боль в суставах и костях, невралгия, кровоточивость. Увеличиваются селезенка и печень. Первая на ощупь плотная, иногда занимает всю левую половину брюшной полости. Вследствие растяжения капсулы больные ощущают постоянную тупую боль, принимающую более острый характер при развитии в селезенке инфарктов или периспленита, о котором свидетельствует появление шума трения брюшины. Отмечается болезненность при поколачивании грудины (стерналгия). Нередко присоединяется вторичная инфекция в виде очаговой пневмонии, связанной с развитием ателектазов в нижних отделах легких вследствие сдавления последних увеличенными печенью и селезенкой, а также экссудативного плеврита, обусловленного распространением воспалительного процесса с капсулы селезенки на плевру. В редких случаях возможны лейкемические инфильтраты в легких, симулирующие пневмонию. На фоне лейкозного процесса может развиться туберкулез, который принимает иногда диссеминированный характер. Появляются признаки дистрофических изменений миокарда. Поражение пищеварительной системы проявляется диспепсическими явлениями и болью в животе, что обусловлено кровоизлияниями и изъязвлениями слизистой оболочки пищевого канала. Возможно развитие пиелита или раздражение канальцевого аппарата почек с появлением протеинурии и цилиндрурии. В осадке мочи отмечается большое количество мочекаменных солей в связи с усиленным распадом лейкоцитов, иногда наблюдается почечная колика.

Терминальная стадия хронического миелолейкоза характеризуется выходом патологического кроветворения за пределы костного мозга, селезенки и печени, появлением лейкемидов, лейкозной инфильтрации мозговых оболочек и других органов, кровоточивостью, резким истощением, развитием различных осложнений, глубокой интоксикацией организма. Усиливается боль в костях, нередко отмечается инфаркт селезенки.

Изменения крови на ранних стадиях заболевания характеризуются незначительным лейкоцитозом (10— 10,5 Г/л) и сдвигом лейкограммы влево, чаще до миелоцитов. Увеличивается содержание базофильных гранулоцитов, часто сочетающееся с гиперэозинофилией — ацидофильно (эозинофильно) базофильная ассоциация. Нередко наблюдается гипертромбоцитоз. Красная кровь в начальной стадии заболевания без особых отклонений от нормы.

По мере генерализации лейкемического процесса общее количество лейкоцитов нарастает, достигая порой нескольких сотен тысяч, со сдвигом лейкограммы влево до промиелоцитов и миелобластов (см. цв. вклейку, рис. IV, с. 480). Количество зрелых гранулоцитов значительно уменьшается, прогрессирует анемия, которая является показателем тяжести течения лейкемического процесса. Постепенно снижается количество тромбоцитов.

В пунктате костного мозга наблюдается увеличение общего количества миелокариоцитов главным образом за счет незрелых форм гранулоцитарного ряда (миелоцитов и промиелоцитов), повышается процент базофильных и ацидофильных элементов, а также мегакариоцитов. При прогрессировании лейкемического процесса нарастает ядерный сдвиг до промиелоцитов и миелобластов, снижается количество мегакариоцитов, постепенно редуцируется эритропоэз.

В терминальной стадии анемия и тромбоцитопения резко выражены, в крови появляются в большом количестве бластные клетки (миелобласты, недифференцируемые бласты, а иногда монобласты и эритробласты), т. е. развивается бластный криз. При исследовании костного мозга также отмечается резкое его омоложение, преобладание в миелограмме бластных элементов. В периоде бластного криза заболевание протекает как острый лейкоз.

Диагноз хронического миелолейкоза в классических случаях не представляет затруднений. Трудности обычно возникают в начальном периоде заболевания, когда еще нет четких лейкемических изменений крови и выраженных признаков системной метаплазии в органах.

Дифференциальный диагноз следует проводить с лейкемоидной реакцией миелоидного типа, возникающей при различных инфекциях (сепсисе, туберкулезе), а также при метастазах рака в костный мозг. Опорными диагностическими критериями для хронического миелолейкоза являются следующие; наличие анемии, не свойственной лейкемоидной реакции; увеличение количества базофильных и эозинофильных гранулоцитов в лейкограмме, иногда гипертромбоцитоз; данные миелограммы, которая при миелолейкозе характеризуется увеличением количества миелокариоцитов и резким сдвигом влево, тогда как при лейкемоидной реакции миелограмма мало изменена; динамика картины крови (лейкемоидная реакция обычно исчезает с устранением вызвавшей ее причины, в то время как изменения в крови при миелолейкозе неуклонно прогрессируют).

В период бластного криза дифференциальную диагностику необходимо проводить с острым лейкозом. Длительность течения процесса, а также степень метаплазии в органах в этих случаях не являются решающими критериями, если учитывать, с одной стороны, возможность раннего обострения хронического лейкоза, когда возникают известные трудности в определении времени возникновения и длительности течения заболевания, а с другой — наличие форм острого лейкоза, протекающих со значительным увеличением печени и селезенки. В подобных случаях опорными пунктами дифференциальной диагностики являются некоторые отличия в картине крови: наличие при хроническом миелолейкозе промежуточных форм между властными элементами и зрелыми гранулоцитами (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов), в то время как для острого лейкоза характерно лейкемическое зияние; наличие ацидофильнобазофильной ассоциации, отсутствующей при остром лейкозе; наблюдаемый иногда при хроническом миелолейкозе гипертромбоцитоз, тогда как при остром лейкозе уже с самого начала имеется тромбоцитопения.

Течение хронического миелолейкоза волнообразное, со сменой обострений и ремиссий. При обострении все симптомы заболевания нарастают: появляются слабость, потливость, повышается температура тела, что связано с усиленным распадом лейкоцитов и наводнением крови белковыми продуктами (асептическая лихорадка), а иногда с присоединением вторичной инфекции (сепсиса, пневмонии и др.) Во время ремиссии процесс стабилизируется. В конечном итоге патологический процесс неуклонно прогрессирует. В терминальной стадии развивается картина властного криза, что является крайне неблагоприятным признаком и свидетельствует о близости смерти.

Продолжительность жизни больного со времени появления первых симптомов хронического миелолейкоза составляет в среднем 4 года, а в отдельных случаях достигает 8 лет и более. Наряду с этим встречаются тяжелые формы (чаще в молодом возрасте) с продолжительностью не более года.

Прогноз во всех случаях неблагоприятный. Больные погибают от очередного властного криза при явлениях резкой анемии и кахексии или же от присоединяющихся инфекционных осложнений, кровоизлияния в мозг, разрыва селезенки и т. п.

Лечение должно проводиться с учетом особенностей течения заболевания. На ранних этапах, когда компенсаторные процессы еще мало нарушены, нет заметного увеличения селезенки, лимфатических узлов и печени, сохраняется удовлетворительное самочувствие и трудоспособность больного, следует ограничиваться только общеукрепляющей терапией (витамины, полноценное питание, правильный режим труда и отдыха, регулярные прогулки на свежем воздухе).

Во избежание обострения больным абсолютно противопоказаны физиотерапевтические процедуры и избыточная инсоляция.

Появление признаков интоксикации (утомляемости, потливости), повышение лейкоцитоза служат показанием для начала цитостатической терапии. В этих случаях широко применяется метод первично сдерживающей терапии, цель которой — максимально продлить состояние клинической компенсации и сохранить трудоспособность больных с помощью небольших доз хорошо переносимых препаратов (миелосана, миелобромола). Миелосан назначают по 2—6 мг 1 раз в 7—10 дней в зависимости от количества лейкоцитов и изменений миелограммы. Предполагают, что его цитостатическое действие проявляется на уровне покоящихся стволовых и родоначальных лейкозных клеток. В случае первичной резистентности больных к миелосану назначают миелобромол, действующий преимущественно на пролиферирующие клетки (250 мг 1 раз в 7—10 дней).

При дальнейшем прогрессировавши заболевания следует проводить курсовое лечение теми же препаратами, но в больших дозах и с меньшими интервалами между их приемом.

При значительном лейкоцитозе (более 100 Г/л), а также выраженном увеличении печени и селезенки миелосан дают по 6 мг в день. Затем при снижении лейкоцитоза наполовину суточную дозу снижают до 4 мг, а при уменьшении количества лейкоцитов до 30 Г/л — до 2 мг. Лечение миелосаном прерывают, когда число лейкоцитов падает до 20—15 Г/л, уменьшается процентное содержание незрелых гранулоцитов, значительно уменьшаются селезенка и печень. Положительный терапевтический эффект при лечении миелосаном обычно наступает через 3—5 недель, когда общая доза препарата составляет 250—300 мг. Длительность ремиссии колеблется от 6 месяцев до 1,5 года. При неэффективности миелосана и в предбластном состоянии назначают миелобромол (125—250 мг в сутки). Курс лечения обычно длится 3—6 недель. Препарат отменяют при снижении количества лейкоцитов до 20— 25 Г/л. Лечение миелосаном и миелобромолом необходимо проводить при систематическом исследовании крови не реже 1 раза в неделю.

По окончании курсового лечения проводят поддерживающую терапию (чаще всего миелосаном, реже миелобромолом) в тех же дозах и в том же ритме введения, что и при первично-сдерживающей терапии.

При длительном приеме миелосана и миелобромола может развиться выраженная лейкопения и тромбоцитопения с кровоточивостью, что является показанием для отмены препаратов. В отдельных случаях возможна аплазия кроветворения. К побочным действиям миелосана относят также усиленную пигментацию кожи, временную аменорею у женщин и снижение половой потенции у мужчин. В последнем случае рекомендуют внутримышечно вводить тестостерона пропионат (1 мл 5 % раствора каждые три дня).

С целью уменьшения массы лейкозных клеток проводится лейкаферез.

При значительной спленомегалии, а также при развитии устойчивости к химиопрепаратам показана рентгенотерапия (суммарная доза на курс лечения на селезенку — от 8 до 12 Гр).

При миелолейкозе, протекающем с небольшим лейкоцитозом, но с выраженной спленомегалией, когда миелосан и рентгенотерапия противопоказаны, можно рекомендовать до-пан или гексафосфамид. Допан назначают по б мг в сутки через каждые 4—6 дней при систематическом исследовании крови (на курс — 60—80 мг), гексафосфамид — внутрь по 20—30 мг в сутки (на курс 300— 600 мг). Лечение цитостатическими средствами при необходимости сочетают с гемотрансфузиями, противовоспалительной и общеукрепляющей терапией. Спленэктомия целесообразна в ранние сроки заболевания с целью профилактики властного криза. Во время бластного криза терапевтическая тактика аналогична таковой при остром лейкозе.

Хронический моноритарный лейкоз

Клиника. Отличительными особенностями хронического моноцитарного лейкоза являются следующие: повышенное количество моноцитов и моноцитоподобных клеток в периферической крови и костном мозге, высокий уровень лизоцима в сыворотке крови и моче.

Эта форма лейкоза обычно наблюдается среди лиц пожилого возраста. Заболевание развивается постепенно. Длительное время (иногда в течение нескольких лет) единственным симптомом является повышенный процент моноцитов. Моноциты, как правило, имеют обычные морфологические и цитохимические признаки. Характерна высокая активность неспецифической эстеразы, ингибирующаяся натрия фторидом. Костномозговое кроветворение долгое время почти не нарушается. У некоторых больных с самого начала заболевания наблюдается значительное увеличение СОЭ. Количество лейкоцитов нормальное или умеренно увеличено.

В этот период хронический моноцитарный лейкоз необходимо дифференцировать с реактивным моноцитозом, наблюдаемым при раке, туберкулезе и других заболеваниях.

По мере развития заболевания костный мозг гиперплазируется за счет моноцитарных элементов, нормальные ростки кроветворения подавляются, развивается анемия и тромбоцитопения. К этому времени увеличивается селезенка.

При хроническом миеломоноцитарном лейкозе, являющемся вариантом хронического моноцитарного лейкоза, в крови и костном мозге помимо моноцитоза наблюдается повышенное содержание миелоцитов. Клиническая картина хронического миеломоноцитарного лейкоза практически не отличается от картины моноцитарного лейкоза.

Лечение. Длительное время специфическое лечение не требуется. При наличии анемии и тромбоцитопении рекомендуется введение кортикостероидов в небольших дозах (20—30 мг преднизолона), переливание эритроцитной массы. В терминальной стадии лечение проводится по схемам, применяемым при остром лейкозе.

Миелофиброз и остеомиелосклероз

Заболевание представляет собой миелопролиферативный процесс. Исходным клеточным элементом является клетка-предшественница миелопоэза. Субстрат опухоли представлен одним, двумя или всеми тремя эостками (гранулоцитарным, эритроидным, мегакариоцитарным). При этом наряду с миелоидной гиперплазией и метаплазией кроветворных органов наблюдается развитие в костном мозге фиброзной ткани (миелофиброз) или патологическое костеобразование (остеомиелосклероз).

Клиник а. Заболевание начинается исподволь. Ведущими симптомами являются спленомегалия, вызывающая боль и тяжесть в животе, особенно после приема пищи, и увеличение печени. Отмечается боль в костях, обусловленная сдавлением развивающейся фиброзной тканью нервных окончаний, периодическое повышение температуры тела и геморрагический диатез, связанный с нарушением проницаемости стенки сосудов и процессов свертывания крови.

Наряду с кровоточивостью возможен тромбоз различной локализации (особенно сосудов нижних конечностей) в связи с гипертромбоцитозом.

При исследовании крови отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов, увеличение количества базофильных гранулоцитов.

При вовлечении в процесс эритроидного ростка наблюдается эритроцитоз, мегакариоцитарного — гипертромбоцитоз (количество тромбоцитов может достичь нескольких миллионов), при трехростковой гиперплазии — панмиелоз. Наличие зритроцитоза сопровождается субъективными ощущениями, свойственными эритремии (головной болью, тяжестью в голове, кожным зудом, эритромелалгией — очаговым покраснением кожи и болью в этой области).

Вместе с тем эритроцитопоэз при миелофиброзе (остеомиелосклерозе) нередко характеризуется неэффективностью. Это обстоятельство, а также возможность аутоиммунного гемолиза приводит к развитию анемических кризов, во время которых показатели красной крови резко падают.

В терминальной стадии анемический синдром развивается в связи с сужением плацдарма гемопоэза (разрастание в органах кроветворения соединительной ткани). В этом периоде могут наблюдаться также лейкопения и тромбоцитопения.

Диагноз подтверждается результатами исследования пунктата костного мозга, селезенки и особенно данными трепанобиопсии. При пункции грудины отмечается необычная плотность кости. Изучение трепаната дает полное представление о гистологическом строении костного мозга. При этом выявляются клеточная гиперплазия с мегакариоцитозом, разрастание фиброзной ткани и очаги патологического костеобразования (развитие новой кости—остеоида). Последние два симптома особенно выражены в терминальной стадии заболевания. В пунктате селезенки определяется миелоидная пролиферация и диффузный склероз. Рентгенологическое исследование в 1/3 случаев позволяет установить поражение костей (эндостальный склероз, сужение костномозговых полостей, очаги уплотнения и разрежения костей).

Дифференциальный диагноз следует проводить с хроническим миелолейкозом и эритремией, также относящимися к миелопролиферативным заболеваниям, но имеющими свои клинико-гематологические особенности. Миелофиброз, в отличие от хронического миелолейкоза, протекает более доброкачественно, количество лейкоцитов длительное время держится на сублейкемических цифрах (10—20 Г/л), изменения лейкограммы менее выражены, в то время как селезенка достигает значительных размеров.

При хроническом миелолейкозе селезенка увеличивается значительно позже появления выраженных изменений в крови. Продолжительность заболевания по сравнению с миелофиброзом невелика. При хроническом миелолейкозе наблюдается резкое снижение активности щелочной фосфатазы в нейтрофильных гранулоцитах, в 95—96 % случаев обнаруживается Ph-хромосома. У больных миелофиброзом активность щелочной фосфатазы нормальная, Ph'-хромосома отсутствует.

От истинной эритремии миелофиброз отличается кратковременностью эритремической фазы, менее высокими показателями красной крови, более выраженными изменениями лейкограммы, приближающимися к гематологической картине хронического миелолейкоза, значительной сплено- и гепатомегалией. Ведущая роль в дифференциальной диагностике принадлежит трепанобиопсии.

Лечение. В начальной стадии проводится общеукрепляющая терапия, больным рекомендуется щадящий режим, полноценная диета, богатая витаминами. При прогрессировании процесса (быстром увеличении селезенки и печени, ухудшении гематологической картины) назначают миелосан по 2—4 мг в сутки (в зависимости от гематологических показателей) на протяжении 2—4 недель с последующим переходом на поддерживающие дозы (2 мг 1 раз в 5—7 дней). При устойчивости больных к миелосану, прогрессировании омоложения лейкограммы и достаточно высоком лейкоцитозе целесообразно назначить миелобромол (250 мг в день или через день в течение 2—4 недель, затем в виде поддерживающей терапии по 1 таблетке 250 мг 1 раз в 10 дней). В этих же случаях, а также при анемических кризах показаны кортикостероиды (преднизолон по 30—40—50 мг в сутки или триамцинолон, дексаметазон и другие гормоны в адекватных преднизолону дозах) на протяжении 4—6 недель и в виде периодически повторяющихся курсов. Под влиянием кортикостероидов селезенка и печень уменьшаются за счет рассасывания соединительной ткани, устраняются проявления иммунных конфликтов. При анемии следует переливать эритроцитную массу (150— 300 мл 1—2 раза в неделю), В случае резко выраженной спленомегалии возможно облучение селезенки в суммарной дозе до 6—7 Гр.

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.