Хронический лифолейкоз.

 Определение: ХЛЛ - опухолевое заболевание лимфатической ткани моноклоновой природы с обязательным первичным поражением костного мозга, представленное относительно зрелыми лимфоцитами (в 95% - В-лимфоцитами, в 5% - Т-лимфоцитами). По классификации гемобластозов относится к хроническим лейкозам.

 Заболеванием в 2 раза чаще встречается у мужчин, поражает зрелый и пожилой возраст (50-70 лет).

 Заболеваемость хроническим лимфолейкозом в разных странах колеблется от 0.04 до 3.7 на 100000 населения, пик приходится на возраст 50-70 лет. Хронический лимфолейкоз неоднородное заболеванием как по своим клиническим проявлениям, так и по темпам развития и длительности течения. В то время как средняя продолжительность болезни составляет 5-6 лет, имеются случаи как 2-3 летнего, так и 20-30 летнего течения.

 Этиология: хронического лимфолейкоза, как и всех гемобластозов, до конца не изучена.

 Известна роль некоторых мутагенных факторов и возникновении хронических лейкозов (химические мутагенные факторы, облучение, вирусы). Широко обсуждается вирусная теория. Выделен вирус Гросса у мышей, вирус Молоней, Шварца - Скульмана у крыс, вызывающие хронический лимфолейкоз. В 1982 году выделен ретро-вирус от больного Т-клеточным лейкозом - человеческий Т-клеточный вирус 1 (НТLV - 1). HTLV - 2 - найден у больного волосатоклеточным лимфолейкозом. Вирус с помощью реверсивной транскриптазы внедряется в ДНК клетки хозяина - меняется генетический код клетки (мутация) - клетка становится злокачественной.

 Что касается роли ионизирующей радиации, то в очагах с повышенной радиацией не отмечено роста числа случаев ХЛЛ.

 В настоящее время показано, что в отличие от других хронических лейкозов ХЛЛ не индуцируется внешними факторами. Описан наследственный генез некоторых случаев ХЛЛ, роль этнических факторов. Встречаются как доминантно, так и рецессивно наследуемые случаи. Описаны случаи ХЛЛ у нескольких членов одной семьи. Существуют многочисленные наследственные заболевания, которые предрасполагают к возникновению ХЛЛ, так как связано с дефектом иммунитета - болезнь Луи-Барр, болезнь Братона.

 При ХЛЛ часто выявляют хромосомные аномалии, чаще в 14, 11, 3, 18 парах.

Есть ряд этнических факторов в возникновении ХЛЛ: в США большая заболеваемость отмечена среди евреев. Казахи болеют ХЛЛ существенно реже русского населения.

Патогенез.

 Происходит мутация одной клетки - чаще клетки, предшественницы лимфопоэза (В или Т). Рост опухоли моноклоновый начинается в костном мозге. В отличие от острых лейкозов, каждая ранняя опухолевая клетка способна, кроме неуправляемого размножения, к дальнейшему созреванию, дифференцировке до зрелых клеток, зрелых лимфоцитов. Опухолевые лимфоциты несут на поверхности иммуноглобулин одного класса и подкласса.

 По мере прогрессирования заболевания наступает лимфоидная пролиферация в костном мозге, угнетается нормальное кроветворение. Генез цитопений при ХЛЛ носит чаще аутоимунный характер, появляются признаки аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении. Происходит диссеминация опухолевых клеток из костного мозга в кроветворные органы и другие системы с дальнейшим разрастанием лимфоидной ткани в лимфоузлах, печени, селезенке. В периферической крови нарастает лимфоцитарный лейкоцитоз.

##  Формы ХЛЛ.

1. Доброкачественная "классическая" форма.
2. Прогрессирующая форма
3. Опухолевая форма
4. Спленомегалическая форма
5. Спиномозговая форма
6. Волосатоклеточная форма
7. Пролимфоцитарный вариант
8. Т-клеточный лейкоз.

##  Классификация хронического лимфолейкоза (по Рею, 1975 год).

0 стадия. Лимфоцитоз

 1 стадия. Увеличение лимфоузлов.

2 стадия. Появление гепатоспленомегалии (возможно без лимфоаденопатии).

3 стадия. Присоединение анемии к предыдущим синдромам.

4 стадия. Присоединение тромбоцитопении.

 0 стадия - стадия низкого риска

 1-2 стадии - стадии среднего риска

 3-4 стадии - стадии высокого риска

##  Клинические стадии ХЛЛ.

1. Начальная стадия. Чаще возникает бессимптомно. Выявление заболевания носит случайный характер, чаще по изменениям в общем анализе крови. Могут быть жалобы неспецифического характера: общая слабость, потливость, утомляемость, снижение трудоспособности. Возможно увеличение одного лимфоузла или группы лимфоузлов - лимфоузлы безболезненны, эластичны, подвижны, не спаяны между собой. Увеличение печени и селезенки нет. В гемограмме: чаще лейкоцитоз умеренный (20-409 на л), за счет лимфоцитов (40-50%), при этом абсолютный лимфоцитоз должен быть не менее 5 на 109 /л. В крови появляются клетки лейколиза, тени Боткина-Гумпрехта. В костном мозге - лимфоидный росток составляет не менее 30% (30-40%) клеток, отмечается некоторое сужение эритроидного и мегакариоцитарного ростков. Начальная стадия может продолжаться от 2 до 8 и более лет.
2. Развернутая стадия ХЛЛ. Отмечается дальнейший опухолевый рост, лимфоидная пролиферация. Появляется часто генерализованная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, похудание, склонность к инфекциям. В гемограмме - нарастание лимфоцитарного лейкоцитоза. Степень лейкоцитоза может быть разной (от 50 х 109/л до 800-900 х 109 /л), редко имеет место лейкопенический вариант. В развернутую стадию в периферической крови лимфоциты составляют 60-90%, появляются более ранние формы (лимфобласты, пролимфоциты). Часто выявляется анемия, тромбоцитопения, тени Боткина-Гумпрехта. При доброкачественной форме количество лейкоцитов нарастает медленно с долгосохраняющимся кроветворением. При опухолевой форме на фоне генерализованной лимфоаденопатии одна группа лимфоузлов быстрее увеличивается, но лейкоцитоз при этой форме не высокий. При костномозговой форме нет выраженного гиперпластического синдрома, но раньше появляется тяжелая анемия, тромбоцитопения, быстрее нарастает лимфоидная пролиферация в костном мозге. При волосатоклеточном ХЛЛ лимфоциты имеют волосоподобные выросты цитоплазмы, при этом варианте нет выраженной лимфоаденопатии, чаще спленомегалия, лейкопенические формы.
3. Терминальная стадия ХЛЛ. Нарасате интоксикация, кахексия. Как правило, развивается тяжелая цитопения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Характерно присоединение инфекций. Возможно появление бластного криза (увеличение количества лимфобластов более 20-30% в костном мозге). Чаще больные погибают не от бластного криза, а от присоединения других более грозных заболеваний, которые могут появляться и в развернутую стадию (лимфосаркомы, раки - чаще кожи, бронхогенный рак и др.).

##  Критерии стадии ремиссии.

 В костном мозге - лимфоциты не более 30%, остальные показатели в норме. В гемограмме - лимфоциты не более 4 тысяч, гемоглобин более 110 г/л (без гемотрансфузий). Уменьшение до нормы печени, селезенки, лимфоузлов.

##  Критерии прогрессирования ХЛЛ.

 Потеря веса более 10% за 6 месяцев, нарастание слабости, потливости, повышение температуры тела, нарастание или появление цитопении, увеличение селезенки, увеличение количества увеличенных лимфоузлов вдвое за 2-3 месяца удвоение лейкоцитов за 6 месяцев или на 50% за 2 месяца.

## Лечение хронического лимфолейкоза.

 Показанием к цитостатической терапии является появление признаков прогрессирования заболевания (см. выше) или количество лейкоцитов более 100 х 109 /л. В качестве монотерапии назначается хлорбутин, лейкеран, пафенция.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Хлорбутин | суточная доза | количество лейкоцитов |
|  | 8-10 мг | 300 х 109 /л и более |
|  | 8 мг | 200-300 х 109/л |
|  | 6-8 мг | 150-200 х 109/л |
|  | 4-6 мг | 100-150 х 109/л |
|  | 4 мг | 50-100 х 109/л |

 Курсовая доза в среднем составляет 250-360 мг. Поддерживающая доза - 2-6 мг в неделю. Прием хлорбутина продолжают, пока лейкоциты не снижаются до 40-50 х 109/л, после чего препараты отменяют. Тяжелая анемия и тромбоцитопения являются противопоказанием для назначения хлорбутина. Если эта цитопения исходная, то лечение начинают с преднизолона 40-60 мг/сут.

 В тех случаях, когда клинические проявления болезни (увеличение лимфоузлов, печени, селезенки) отсутствуют или минимальны показатели красной крови и количество тромбоцитов остаются на нормальном уровне, а количество лейкоцитов не превышает 40 - 50 тыс. в 1 мм3, целесообразно назначать первично сдерживающую терапию - 10 мг лейкерана 2-3 раза в неделю (хлорбутин 2-6 мг в неделю).

 При признаках прогрессирования болезни, в развернутой клинико-гематологической картине необходимо активное курсовое лечение с назначением 10-15 мг лейкерана ежедневно. Лейкоцитоз при ХЛЛ под влиянием лейкерана снижается медленно, нередко только после общей дозы 200-250 мг. В тех случаях, когда у больного имелись анемия и тромбоцитопения, одновременно с лейкераном назначают стероидные гормоны (30-40 мг преднизолона ежедневно). Курсовое лечение составляет 1.5 - 2 месяца при общей дозе лейкерана 500-600 мг. При наступлении эффекта назначают поддерживающие дозы - 10 мг 1-2-3 раза в неделю.

 Показанием к циклофосфану является выраженный гиперпластический синдром при нерезком лейкоцитозе: циклофосфан назначается в дозе 200-600 мг ежедневно или 600-800 мг 2-3 раза в неделю (на курс 5-10 г) в сочетании с преднизолоном 20-60 мг ежедневно. При неэффективности монотерапии, бластном кризе назначается полихимотерапия:

|  |  |
| --- | --- |
| Протокол ЦОП | циклофосфан 400 мг/м2 в/в 1-5 дни |
|  | винкристин 1.4 мг/м2 в/в 1 день |
|  |  преднизолон 100 мг/м2 внутрь 1-5 дни |
|  | интервал между курсами - 2 недели. Всего 4-6 курсов. |
| Протокол РЦОП | ЦОП + рубомицин 40 мг/м2 в/в 1 день |
| Протокол ЦОПП | циклофосфан 300 мг/м2 в/в 1, 4, 7, 10 дни |
|  | винкристин 1.4 мг/м2 в/в 1, 7 дни |
|  | натулан 100 мг/м2 1-10 дни внутрь |
|  | преднизолон 40 мг/м2 1-10 дни внутрь |
|  |  |

Проводится 5-6 циклов с интервалом 2-3 недели, при ремиссии курсы повторяются каждые 2 месяца в течение 1 года, затем через 3-4 месяца 2-й год (ЦОП, ЦОПП, РЦОП, СНОР).

 Американские авторы получили до 60% полных ремиссий, применяя схему:

 Винкристин - 2 мг внутривенно 1-й день

 ВСNU (кармустин) - 150 мг/кг внутрь 1-й день

 Алкеран - по 0.25 мг/кг внутрь 1-4 день

 Циклофосфан - 10 мг/кг внутривенно 1 день

 Преднизолон - 1 мг/кг в день 30-35 дней.

Циклы повторяются с интервалом 1.5 месяца.

 Вспомогательная терапия:

1. дезинтоксикационная терапия, лечение инфекционных осложнений по общим правилам.
2. Иммуномодулирующая терапия: особенно эффективен альфа-интерферон (реоферон) - назначается по схеме:
3. 1 неделя - 3 млн. Ед. Ежедневно
4. 2 неделя - 3 млн. ед. Через день
5. 3 неделя - 3 млн. Ед. 1 раз в неделю.
6. Затем 12-18 месяцев по 3 млн. Ед. 1 раз в неделю.

 Наиболее чувствительным к интерферонам оказался волосатоклеточный лейкоз (особый вид ХЛЛ). В период индукции альфа-интерферон (реаферон, веляферон) вводят по 3-9 млн. МЕ/м2 ежедневно в течение 5-6 недель. При достижении эффекта продолжают по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю 8-12 недель.

 Эффективное при ХЛЛ может быть локальная лучевая терапия лимфоузлов или облучение селезенки. При цитолитическом синдроме облучению селезенки стали предпочитать спленэктомию.