**ЛЕЙКЕМІЇ**

**Лейкемії** – пухлини із клітин кровотворної системи, що розвиваються з первинною локалізацією в кістковому мозку. Пухлини із клітин кровотворної системи із первинною позакістковомозковою локалізацією називають гематосаркомами, частіше це пухлини із клітин лімфоїдного ряду – лімфоми. В цілому, пухлини із клітин кровотворної системи об”єднуються поняттям гемобластози.

**Етіологія**

Існує кілька етіологічних чинників роль, яких в генезі лейкемій доведена чисельними дослідженнями. Так, наприклад, вірусна індукція лейкемій виявлена при лімфомі Беркітта (герпес – вірус Епштейн - Барра), Т-клітинній лейкемії у дорослих (ретровірус). Вплив хімічних речовин на розвиток лейкемій доводить підвищена частота лейкемій у осіб, що контактували з похідними бензолу, лікувались цитостатиками. Роль іонізуючого опромінення у виникненні лейкемій показана при дослідженні результатів атомного бомбардування в Хіросімі та Нагасакі, аварії на ЧАЕС, зафіксовано зростання числа лейкемій після проведення променевої терапії. Виявляють суттєву роль генетичних чинників – фіксуються сімейні випадки лейкемій. Лейкемії частіше виникають при спадкових захворюваннях (синдромі Дауна, Фанконі та ін.). Але при доведеній ролі цих чинників у розвитку лейкемій залишається до кінця нез”ясованим механізм перетворення нормальної кровотворної клітини в лейкемічну.

**Патогенез**

Лейкемії є пухлиними захворюванями клонального характеру. При появі патологічного клону він швидко розповсюджується як в кістковому мозку так і за його межами (процес метастазування). У кістковому мозку паралельно із прогресуваням пухлинних клітин відбувається пригнічення розвитку нормальних клітин гемопоезу. Патологічні клітини інфільтрують інші органи та тканини з порушенням їх функцій, при цьому певного місця ураження не існує, оскільки кров в нормі знаходитться по всьому організму.

**Класифікація.**

Сучасна класифікація лейкемій грунтується на урахуванні морфологічних, цитохімічних, імунологічних та цитогенетичних особливостей пухлинних клітин.

Основою поділу є походження клітин із мієлоїдного чи лімфоїдного ряду. Також виділяють хронічні та гострі лейкемії. Цей поділ базується на властивостях субстратних клітин, а не особливостях перебігу захворювання. Так при гострих лейкеміях субстратом пухлини є бластні (недиференційовані) клітини, а при хронічних – дозріваючі та морфологічно зрілі клітини.

Класифікація гострих лейкемій буде розглянута у відповідному розділі. Хронічні лейкемії розподіляють на хронічні мієлопроліферативні та хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Хронічні мієлопроліферативні захворювання – це група хронічних лейкемій, що виникають із клітин мієлоїдного ряду (попередників гранулоцитів, моноцитів, еритроцитів, тромбоцитів). Згідно сучасних класифікацій до мієлопроліферативних захворювань належать:

* хронічна мієлоїдна лейкемія;
* хронічна моноцитарна та мієломоноцитарна лейкемії;
* ідіопатичний мієлофіброз (остеомієлофіброз);
* есенціальний тромбоцитоз;
* поліцитемія справжня (еритремія);
* мієлодиспластичний синдром.

Серед наведених вище нозологій частіше зустрічаються хронічна мієлоїдна лейкемія та поліцитемія справжня (еритремія).

Хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) – походять із клітин лімфоїдного ряду (Т- і В- лімфоцитів). Сучасна класифікація (ВООЗ, 2001) пухлин лімфатичної системи, куди входить і група ХЛПЗ, враховує велику кількість ознак (цитологічних, гістологічних, приналежність до певної ділянки лімфовузла, імунофенотип) субстратних клітин. Спрощено цю класифікацію можна представити наступним чином:

* В-клітинні пухлини із клітин-попередників;
* зрілоклітинні В-клітинні пухлини (в цю групу входять зокрема хронічна лімфоїдна лейкемія і множинна мієлома);
* екстранодальні В-клітинні лімфоми;
* В-клітинна проліферація з можливістю пухлинної проліферації;
* Т-лімфоми/лейкемії із клітин попередників Т-лімфоцитів (ранні Т-клітинні пухлини).
* зрілі Т-клітинні пухлини та пухлини із кілерних клітин;
* Т-клітинні лейкемії та лейкемії із кілерних клітин/ дисеміновані лімфоми;
* екстранодальні лімфоми;
* екстранодальні шкірні лімфоми;
* пухлина невизначеної лінії та стадії диференціювання;
* периферичні Т-клітинні нодальні лімфоми.

Серед лейкемій лімфатичного походження в Україні частіше зустрічаються хронічна лімфоїдна лейкемія та множинна мієлома. Також зростає захворюваність на лімфоми.

**Гостра лейкемія**

**Гостра лейкемія** - це пухлинний процес з первинною локалізацією у кістковому мозку, що характеризується проліферацією та акумуляцією морфологічно незрілих клітин – бластів, які походять з лейкемічно-трансформованих гемопоетичних клітин-попередників, мієлоїдного або лімфоїдного ряду.

**Епідеміологія.**

Гострі лейкемії описані вперше Вірховим у 1845 році, завдяки розробленому Романовським-Гінзе методу фарбування мазків периферичної крові стало можливим виявлення бластних клітин в периферичній крові у 1900 році. Останній підтип гострої лейкемії – промієлоцитарний описаний лише у 1957 році.

Гостра лейкемія досить рідкісне захворювання – 3% всіх злоякісних пухлин. Захворюваність гострими лейкеміями складає 3,5 - 5 випадків на 100 000 населення за рік, 75% всіх випадків діагностується у дорослих, співвідношення мієлоїдних та лімфоїдних лейкемій 1 : 3.

**Класифікація**.

Загальноприйнятим є поділ на мієлоїдні та лімфоїдні лейкемії в залежності від походження бластів. Це дозволяє проводити прицільну терапію для кожного виду гострої лейкемії та прогнозувати перебіг захворювання.

На сьогодні в Україні робочою класифікацією є FAB- класифікація яка прийнята групою гематологів Франції, Америки, Великобританії у 1976 році і базується на цитоморфологічних і частково цитохімічних критеріях. Ця класифікація початково виділє дві групи гострих лейкемій – мієлоїдні та лімфоїдні.

Мієлоїдні в свою чергу поділяються на :

1. М0 - ГМЛ недиференційована
2. М1 - ГМЛ без ознак дозрівання
3. М2 - ГМЛ з ознаками дозрівання
4. М3 - гостра промієлоцитарна лейкемія
5. М3м - мікрогранулярна промієлоцитарна лейкемія
6. М4  - гостра мієломонобластна лейкемія
7. М4е - еозинофільний варіант гострої мієломонобластної лейкемії
8. М5а - гостра монобластна лейкемія без ознак дозрівання
9. М5б - гостра моноцитарна лейкемія з ознаками дозрівання
10. М6 - гостра еритромієлобластна лейкемія
11. М7 - гостра мегакаріобластна лейкемія

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) в свою чергу поділяється на

1. L1  – з переважанням малих лімфобластів (частіше у дітей)
2. L2 - великі гетерогенні лімфобласти, які частіше спостерігаються у дорослих
3. L3  - великі лімфобласти, що нагадують клітини при лімфомі Беркітта (рідкісний варіант)

Вищенаведена класифікація є робочою і використовується в Україні, як і в інших країнах СНД та Європи.

При подальшому дослідженні патогенезу лейкемій виявилось, що значний вплив на перебіг та результати лікування справляють молекулярно-цитогенетичні аномалії бластів. Основою висновку для цього стали спостереження специфічних цитогенетичних аномалій у хворих на ГМЛ дорослих і дітей, які мають характерні цитоморфологічні ознаки бластних клітин та виразні клінічні ознаки.

З урахуванням вище сказаного експертами ВООЗ запропонована і прийнята нова класифікація гострих мієлоїдних лейкемій (2001 рік).

ВООЗ класифікація ГМЛ:

1. ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, що повторюються
	* ГМЛ з t (8:22) (q22:q22), що асоціюється із варіантом М2 за FAB класифікацією в першу чергу. Цей варіант до 20% у дорослих всіх ГМЛ добре лікується, висока частота ремісій і відносно висока медіана виживаності. Діагностика такого варіанту стала можливою після впровадження в практику ланцюгової полімеразної реакції.
	* ГМЛ з t (15:17) (q22 q11-12) це гостра промієлоцитарна лейкемія, котра має особливість - патологічний ген рецептора α –ретиноєвої кислоти, що є блокатором диференціювання бластів, розвитку лейкемії і поряд з цим і є основою для терапевтичного застосування похідних ретиноєвої кислоти.
	* ГМЛ з аномальними еозинофілами в кістковому мозку (inv. 16(p13:q22), або t (16:16)(p13:q11) Варіант звичайно сприятливий, з позитивним прогнозом.
	* ГМЛ з аномаліями 11 q23, або лімфоїд-мієлоїд лейкемія (MLL), часто є при М4, М5. Вважають, що експресія химерного гену MLL-AF9 стимулює проліферацію мієлоїдних клітин попередників, а лейкемія розвивається при дії іншого трансформуючого фактору. Дія MLL реалізується на рівні поліпотентних гемопоетичнтих стовбурових клітин.
2. ГМЛ з багатолінійною дисплазією ( діагностується при наявності порушень у двох або більше лініях гемопоетичних клітин) і буває
	* з попереднім мієлодиспластичним синдромом
	* без попереднього мієлодиспластичного синдрому

 Мієлодиспластичний синдром – це група захворювань в основі яких лежить пошкодження поліпотентної стовбурової клітини, що характеризується цитопенією в периферичній крові, неефективним гемопоезом та диспластичними змінами клітин основних паростків мієлопоезу при гіперклітинності кісткового мозку. Деякі форми мієлодиспластичного синдрому мають здатність до трансформації в гостру лейкемію. При мієлодиспластичному синдромі наявність диспластичних змін в мієлоїдних клітинах одного-трьох паростків гемопоезу співіснує із збільшенням кількості бластних клітин в кістковому мозку до 20%.

1. ГМЛ пов’язана з попередньою терапією
	* Після алкілуючих препаратів
	* Після похідних епідофіллотоксину
	* Після інших.

Експерти ВООЗ вважають, що встановлення мультилінійної дисплазії при діагностиці, наявність в анамнезі мієлодиспластичного синдрому та попередня терапія алкілуючими з’єднаннями можуть мати спільні патогенетичні механізми і їх слід віднести до числа несприятливих прогностичних факторів.

1. ГМЛ не категоризована інакше
	* ГМЛ мінімально диференційована
	* ГМЛ без ознак дозрівання
	* ГМЛ з ознаками дозрівання
	* Гостра мієломоноцитарна лейкемія
	* Гостра моноцитарна лейкемія
	* Гостра еритроїдна лейкемія
	* Гостра мегакаріоцитарна лейкемія
	* Гостра базофільна лейкемія
	* Гострий панмієлоз з мієлофіброзом.

Існує також і сучасна класифікація ГЛЛ, яка базується на імунологічних варіантах бластних клітин, що визначаються за допомогою імунофенотипування. Кровотворні клітини відрізняються між собою за антигенами поверхневих мембран та цитоплазми. Однотипні антигени на поверхні лейкоцитів об’єднуються в один кластер диференціювання (CD). Визначення антигенів проводиться за допомогою моноклональних антитіл (МКА). Їх можна розділити : на загальнолейкоцитарні, антигени Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, мієлоїдних клітин, моноцитів, активаційні антигени, антигени адгезії. Звичайно МКА мічені флуоресцентними мітками. Кожна клітина і бласти також експресують унікальну комбінацію антигенів, що дозволяє їх ідентифікувати використовуючи протокову лазерну цитофлуориметрію – кожна клітина ідентифікується за складом АТ CD лазером.

Отже ГЛЛ можна розділити :

* 1. – В-клітинна ГЛЛ
		+ пре-пре В
		+ common (загальна В)
		+ пре-В
		+ дозріла В
	2. Т-клітинна ГЛЛ
		+ пре-пре Т
		+ пре Т
		+ кортикальна Т
		+ дозріла Т

Крім того виділяють:

* біфенотипічна ГЛЛ (з експресією Т- і В- клітинних маркерів)
* Гібридна (аберантна) ГЛЛ (з експресією мієлоїдних маркерів)
* Змішано-клітинна ГЛЛ
* Ні В-, ні Т- ГЛЛ (з недиференційованих клітин попередниць).

**Клініка**.

Гостра лейкемія не має патогномонічних симптомів чи синдромів.

Клінічні прояви пов’язані із ураженням кісткового мозку пухлинним процесом та витісненням при цьому нормальних паростків кровотворення (еритроїдного, гранулоцитарного, мегакаріоцитарного), а також з розвитком позакістковомозкового кровотворення. Можливі прояви хвороби з переважним клінічним синдромом, або і їх комбінація.

Клініка включає:

1. анемічний синдром
2. геморагічний синдром
3. інфекційний синдром
	* виразково-некротичний синдром
4. інтоксикаційний синдром
5. мієлопроліферативний синдром.

Анемічний синдром характеризується загальноклінічними ознаками гіпоксії – втомлюваністю, задишкою, відчуттям серцебиття.

Геморагічний синдром пов’язаний із тромбоцитопенією в першу чергу, але також існують комплексні порушення інших механізмів гемостазу: судинного та коагуляційного. Проявляється як крововиливами в шкіру, слизові оболонки, так і кровотечами різноманітних локалізацій.

Мієлопроліферативний синдром – біль у кістках (осалгія, стерналгія) як прояв проліферації бластних клітин у кістковому мозку та підвищення тиску у кістково-мозковому каналі. За рахунок лейкемічної інфільтрації відбувається збільшення лімфатичних вузлів – лімфоаденопатія, та гепатомегалія і спленомегалія, або гепато-лієнальний синдром. Тобто в першу чергу проліферація іде в органах кровотворення або пов’язаних з кровотворною системою. Проте специфічна лейкемічна інфільтрація можлива в нирках, кишківнику, статевих та інших органах і на шкірі (лейкеміди), що проявляється специфічною симптоматикою і утруднює діагностику. Можна сказати, що ураження органів при гострій лейкемії поліетіологічне і пов’язане як із специфічним ураженням так і за рахунок анемії, інтоксикації.

Інфекційний синдром розвивається на фоні імунодефіциту комплексного характеру – клітинної, гуморальної ланок імунітету та неспецифічної резистентності. Часто захворювання ускладнюється пневмоніями, сепсисом.

Окремим проявом інфекційного синдрому є виразково-некротичні ускладнення, особливо характерним є ураження мигдаликів та слизової порожнини рота, може бути у глотці, стравоході, кишківнику. Інфекційні-ускладнення розвиваються при вираженій нейтропенії менше 1х109/л і супроводжуються відсутністю місцевої запальної реакції на тлі нейтропенії. Це дуже важкий стан котрий легко може перейти у сепсис.

У 12-18% хворих виникає нейролейкемія – ураження центральної нервової системи лейкемічними клітинами з різноманітними клінічними проявами - з симптомами менінгіту, менінгоенцефаліту, локального ураження головного мозку, черепних нервів.

Наявний інтоксикаційний синдром, як і при всіх злоякісних пухлинах.

Також існують певні клінічні особливості проявів різних підтипів лейкемій. Так інфільтрація ясен з їх гіперемією, нависанням над зубами тканини і їх розпадом найбільш характерні для гострої монобластної лейкемії, рідше при мієломонобластноій гострій лейкемії При гострій промієлоцитарній лейкемії основною клінічною ознакою є виразні геморагічні симптоми (синдром дисемінованого внутрішньосудинног зсідання (ДВЗ синдром)), які розвиваються на фоні помірної тромбоцитопенії (50 - 100 х 109/л) – маткові, носові кровотечі. Часто першими проявами ДВЗ синдрому є геморагії на шкірі. У розвитку геморагічного синдрому важливу роль відіграють бласти, котрі містять надлишок тромбопластину, при розпаді цих клітин, виході тканинного тромбопластину і лізосомальних протеаз провокується розвиток ДВЗ синдрому. При ГЛЛ частіше зустрічається лімфоаденопатія, особливо внутрішніх лімфовузлів (перибронхіальних, паратрахеальних), збільшення тимусу (у дітей).

**Діагностика.**

Об’єктивні дані дозволяють запідозрити гостру лейкемію, але – гостра лейкемія не має патогномонічних клінічних синдромів.

Як підкреслено академіком Воробйовим А.І. “важко уявити той стан який не міг би бути початком гострої лейкемії”

При діагностиці потрібно відповісти на три запитання :

* + - 1. Чи дійсно це гостра лейкемія ?
			2. Це гостра мієлоїдна чи гостра лімфоїдна лейкемія ?
			3. До якої підгрупи гострої мієлоїдної чи лімфоїдної лейкемії відноситься даний випадок?

Отже діагностика гострої лейкемії - морфологічна. Першим етапом, який дозволяє запідозрити, а в ряді випадків і підтвердити діагноз гострої лейкемії є загальний аналіз крові в котрому виявляються: анемія, тромбоцитопенія - за рахунок зменшення продукції клітин нормальними паростками, а також за рахунок кровотеч, гемолізу. Анемія нормохромна, нормоцитарна, гіпорегенераторна.

Зміни в кількості лейкоцитів варіабельні: може бути лейкоцитоз, лейкопенія, і нормальна кількість лейкоцитів, що залежить від надходження бластів із кісткового мозку в периферичну кров.

Основними діагностичними критеріями в загальному аналізі крові є зміни в лейкоцитарній формулі: поява бластів паралельно із наявністю зрілих клітин (нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів), тобто наявність лейкемічного провалу – відсутність перехідних (незрілих) форм між бластами та зрілими клітинами. Це відбувається внаслідок втрати бластами здатності до диференціювання. Також зменшується кількість базофілів, еозинофілів, прискорюється ШЗЕ.

Слід зазначити, що при гострій лейкемії може спостерігатись в периферичній крові панцитопенія – наявність анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії з виходом бластів або їх накопиченням лише в кістковому мозку. Наявність панцитопенії - прямий показ до стернальної пункції і дослідження мієлограми і, не може бути кінцевим діагнозом.

Стернальна пункція з аналізом пунктату кісткового мозку (мієлограмою) є обов’язковим етапом діагностики гострої лейкемії як первинного ураження кісткового мозку. Цей етап діагностики є етапом верифікації діагнозу –відповіді на питання чи є у пацієнта гостра лейкемія. В мієлограмі при гострій лейкемії спостерігається бластна проліферація.

Кількість бластів в кістковому мозку при гострій лейкемії складає 20 і більше% і може досягати 99%. Одночасно відмічаються морфологічні порушення в структурі бластів. В нормі в кістковому мозку бласти складають не більше 5%. При виявленні відсотку бластів від 5 до 20 ставиться діагноз мієлодиспластичний синдром.

Крім бластної інфільтрації при гострій лейкемії паралельно спостерігається редукція еритроїдного, гранулоцитарного, та мегакаріоцитарного паростків кровотворення.

Необхідно поряд з цитологічною оцінкою клітин проводити гістологічне дослідження кісткового мозку.

При наявності симптоматики ураження центральної нервової системи для діагностики нейролейкемії виконують спинномозкову (люмбальну) пункцію.

Довівши, що у пацієнта є гостра лейкемія, маємо відповісти на питання: Яка гостра лейкемія у пацієнта - мієлоїдна чи лімфоїдна і який підтип лейкемії?.

Морфологічно бласти при гострій мієлоїдній і лімфоїдній лейкеміях відрізняються у більшості випадків, але чітко визначити їх приналежність можливо лише цитохімічними методами діагностики. Метод полягає у фарбуванні бластних клітин кісткового мозку або периферичної крові специфічними реактивами і в різниці в ензимо-хімічної структури лімфо- і мієло- бластів. Для цього використовують фарбування на мієлопероксидазу, судан чорний, виявлення ліпідів PAS – реакцією, виявлення α- нафтилацетатестерази. Існують і інші фарбники. Цитохімічні дослідження у більшості випадків дозволяють віддиференціювати не тільки тип гострої лейкемії - мієлоїдна чи лімфобластна, а і конкретну підгрупу лейкемії (табл. 1).

**Таблиця 1. Цитохімічні особливості типів гострої лейкемії**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Варіант ГЛ** | **Пероксидаза** | **Ліпіди** | **PAS-реакція** | **Неспецифічна естераза** | **Кисла фосфатаза** | **Хлорацет-****естетаза** |
| ГЛЛ | - | - | + \* | - (або слабко +) | - | - |
| ГМЛ | + | + | +\*\* | слабко + | + | + |
| М4(мієлобласти) | + | + | +\* | слабко + | + | + |
| М4(монобласти) | слабко + | слабко + | +\*\* | виразно + | виразно + | - |
| М5 | слабко +/або - | слабко +/або - | +\*\*\* | виразно + | виразно + | - |
| М3 | виразно + | Виразно + | Виразно +\*\* | виразно + | виразно + | виразно + |
| М6 (бласти) | + | + | +\*\* | слабко + | + | + |
| М6 (еритронормобласти) | - | - | +\* | + | + | - |
| М0 | - | - | - | - | - | - |

Примітка : + - позитивна реакція, - - негативна реакція,

\*- крупногранулярна реаккція, \*\* - дифузна реакція,

\*\*\*- мілкогранулярна реакція.

Але інколи виникає утруднення при верифікації підтипу гострої лейкемії, особливо тих, які мають невелику цитохімічну активність (М0, М6, М7) і при цитохімічному дослідженні їх приймають за гостру лімфобластну лейкемію, коли бласти неактивні в цитохімічному відношенні.

Тому, на сучасному етапі, рекомендовано дослідження бластів імунофенотипуванням, що дозволяє верифікувати субтип гострої лейкемії у 98%, навіть при незначній кількості бластів. Цей метод високо специфічний, але має і свої недоліки: не розроблені моноклональні антитіла для всіх типів рецепторів існуючих при гострій лейкемії (моноцитарного, еритробластичного ряду).

І наприкінці слід згадати про метод на якому базується сучасна класифікація гострих лейкемій – цитогенетичний, котрий, поки що, доступний лише у великих гематологічних центрах, але метод перспективний і більш прогостично значимий ніж вищенаведені.

**Диференційна діагностика.**

Диференційна діагностика проводиться при наявності панцитопенії, котра може зустрічатись при багатьох захворюваннях, як відносно доброякісних так і злоякісних.

1. при залізодефіцитній анемії важкого ступеня
2. В12 та фолієво –дефіцитній анемії

За рахунок порушення проліферації і диференціації в кістковому мозку

1. при апластичній анемії
2. при застосуванні великих доз цитостатиків чи опроміненні

Слід відмітити, що окремо описуються апластичні анемії індуковані ліками – левоміцетином, бутадіоном, препаратами золота, бутаміда, аміназіна і т.д. Описані аплазії на фоні вірусних гепатитів.

1. при деяких лейкеміях та предлейкемічних станах – гострій лейкемії, мієлодиспластичному синдромі, ідіопатичному мієлофіброзі, волосатоклітинній лейкемії, множинній мієломі.
2. при гіперспленізмі (підвищеній функціональній активності селезінки), особливо часто зустрічається при хронічних захворюваннях печінки – гепатити, цирози
3. при метастатичному ураженні кісткового мозку злоякісними новоутвореннями. Особливо часто метастазують в кістковий мозок злоякісні пухлини молочної та передміхурової залози, бронхів, легень.
4. панцитопенії можуть спостерігатись при автоімунних захворюваннях, зокрема сполучної тканини, як внаслідок утворення патологічних антитіл, так і порушення обміну заліза та токсичного впливу на кістковий мозок застосованого лікування (імунодепресанти, нестероїдні протизапальні препарати).
5. при деяких хронічних інфекціях – туберкульозі, сепсисі і т.п. як результат інтоксикації кісткового мозку.

Однак всі ці різноманітні стани та патології можна розділити на дві групи:

1.порушення кістково-мозкового кровотворення

1. підвищене руйнування клітин крові на периферії.

Для уточнення діагнозу необхідно провести дослідження кісткового мозку.

На даний час в Україні гематологічна допомога населенню здійснюється на трьох рівнях, кожний із своїм набором діагностичних можливостей і при гострій лейкемії він має бути виконаний -

1. поліклінічний –об’єктивний огляд хворого, загальний аналіз крові (з лейкоцитарною формулою, тромбоцитами).
2. гематологічні кабінети в обласній лікарні, гематологічні відділення обласних лікарень - + стернальна пункція з мієлограмою, цитохімічне дослідження кісткового мозку, гістологічне дослідження – трепанобіопсія, люмбальна пункція. Де і проводиться лікування хворих.
3. інститути та гематологічні центри МОЗ та АМН України – крім вищеперерахованих проводять імунофенотипування клітин кісткового мозку та периферичної крові, цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку.

Стадіювання перебігу гострої лейкемії. Відносно лікування виділяються такі фази:

1. перший гострий період
2. повна ремісія
3. одужання
4. неповна ремісія
5. рецидив (перший або другий), його локалізація
6. термінальна стадія.

Повна ремісія – стан при котрому бластні клітини в кістковому мозку не перевищують 5%, в периферичній крові лейкоцити не менше 1,5 х 109/л, гемоглобін в нормі, тромбоцити вище 100 х 109/л, клінічні прояви хвороби відсутні.

Одужання – повна безрецидивна ремісія протягом 5 років і більше.

Неповна ремісія (або покращення) – суттєве покращення клінічного стану пацієнта і лабораторних показників при наявності підвищеної кількості бластів в периферичній крові або кістковому мозку.

Рецидив – поява проявів хвороби на тлі повної ремісії – поява бластів в периферичній крові, бласти більше 5% в кістковому мозку, або позакістковомозкових інфільтрацій. За допомогою нових високочутливих методів на фоні повної ремісії виявляється залишкова популяція лейкемічних клітин – мінімальна залишкова хвороба. Клітини можна виявити протоковою цитометрією, цитогенетичним методом, FISH-методом, імуноцитохімічними методами, полімеразною ланцюговою реакцією. Поріг чутливості цих методів досягає менше 0,0001% на 1 мільйон клітин. Сучасні методи дослідження довели, що при наявності в періоди ремісії мінімальної залишкової хвороби наступає рецидив.

Термінальна стадія – умовне поняття, що відображає сучасні терапевтичні можливості та інкурабельний стан пухлинної прогресії лейкемії. Характеризується як дифузною інфільтрацією організму лейкемічними клітинами, так і повним пригніченням нормальних паростків кровотворення.

**Лікування.**

Метою лікування гострої лейкемії повинно бути повне виліковування, а не тільки тимчасове покращення загального стану хворого, тому в діагностиці та лікуванні необхідно використати всі відомі засоби та чинники – так зазначено в сучасних “Стандартах в гематології” прийнятих в Україні в 2002 році. Лікування проводиться у спеціалізованих стаціонарах на другому та третьому рівнях медичної допомоги.

Сучасними принципами лікування гострих лейкемій є застосування комбінованої хіміотерапії (поліхіміотерапії) і тільки з використанням стандартних програм (протоколів), не існує схем для конкретного хворого, а тільки для конкретного типу гострої лейкемії. При застосуванні цитостатичних засобів, котрі впливають переважно на пухлинний клон виникає стан “клональної переваги”, коли проліферативну перевагу отримують клітини нормального кровотворення і може відновитись здорове поліклональне кровотворення. Лікування гострої лейкемії є багато етапним та багатокомпонентним процесом з існуванням особливостей для мієлоїдного та лімфобластного варіанту. Самий перший та принциповий фактор ризику при будь-якій формі гострої лейкемії є адекватна хіміотерапія. Неадекватна терапія єдиний фактор не пов”язаний ні з особою хворого ні з типом лейкемії і не дає шансів хворому на тривале виживання і не може бути виправлене подальшим лікуванням.

Принципи **лікування гострої мієлоїдної лейкемії**:

1. **Індукція ремісії** – метою є зменшення пухлинного клону до рівня, що не виявляється у звичайному світловому мікроскопі при дослідженні кісткового мозку (в нормі менше 5% бластів) та периферичної крові. Індукція ремісії досягається поєднанням введення антибіотиків антрациклінового ряду та цитозару. Класичною залишається схема “7+3” - 7 днів введення цитарабіну та три дні – антрациклінового антибіотику (рубоміцину, доксорубіцину, ідарубіцину), з перервою 10 днів проводяться 4 курси.
2. **Консолідація (інтенсифікація) ремісії** – метою консолідації є ліквідація залишкової хвороби, що досягається введенням тих же препаратів, що і при індукції ремісії. При цьому у хворого є “залишкова хвороба”. Розпочинається фаза після повної регенерації кісткового мозку (через 4 – 6 тижнів від початку фази індукції ремісії). В періоді консолідації ремісії застосовують “високі” або середні дози цитозару(цитарабіну). Одним із найчастіших побічних ефектів лікування є мієлосупресія
3. Підтримуюче лікування – є унеможливлення рецидиву і полягає у тривалому застосуванні стандартних доз цитостатиків або ротаційні курси поліхіміотерапії, щоб запобігти перехресній резистентності.
4. У хворих при наявності донора у період ремісії після індукційної терапії рекомендована алотрансплантація кісткового мозку. У подальшому можлива автотрансплантація периферичних стовбурових гемопоетичних клітин або підтримуюча терапія. Трансплантація кісткового мозку або гемопоетичних клітин не проводиться при наявності відносно сприятливих цитогенетичних аномалій – t (8 : 21)(q22 : q22), inv. (16)(p13 : q22), t (15 : 17). Порівняння ефективності різних шляхів лікування свідчить, що найнижчий відсоток рецидивів і найтриваліший час, вільний від хвороби – у хворих після алотрансплантації кісткового мозку. Результати автотрансплантації та високодозної консолідуючої терапії подібні між собою, хоча в останньому випадку частота рецидивів є дещо вищою.

Певні особливості є в лікуванні гострої промієлоцитарної лейкемії (ГПЛ). Застосування похідних ретиноєвої кислоти стало проривом в терапії гострих промієлоцитарних лейкемій. Сучасна терапія при ГПЛ – застосування комбінації цитостатичних засобів і похідних ретиноєвої кислоти (найактивніша з них АТРА (олл – трансретиноєва кислота.). Це дозволяє досягнути високого відсотку ремісій (85-96%) без фази аплазії при швидкій ліквідації ДВЗ синдрому і 78% 5 річного безрецидивного виживання. Механізм дії ретиноїдів до кінця не з’ясований, але вважають що препарат викликає виснажуюче диференціювання бластних клітин. Має препарат і серйозні побічні ефекти, що спотерігаються приблизно у 45% пацієнтів. Тривалість лікування 1 рік від моменту досягнення ремісії. Сучасне лікування ретиноїдами перевело ГПЛ у найбільш сприятливі форми гострих лейкемій.

Особливістю лікування гострих лейкемій в похилому віці є застосування редукованих доз хіміопрепаратів і тривалість лікування складає 3 роки.

Трансплантація кісткового мозку (ТКМ) при гострих мієлоїдних лейкеміях є лише етапом лікування для певної групи пацієнтів відібраних для її проведення і не заміняє хіміотерапію. Аллогенна ТКМ може бути виконана лише у 5-10% хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (селекція за віком, соматичним статусом, фазою хвороби, наявністю донора, інформованої згоди пацієнта). ТКМ можливе у віці до 40 років, в доброму соматичному статусі.

При аналізі даних з автологічної трансплантації у порівнянні з хіміотерапією показано, що летальність при ТКМ (13%) нівелювала антилейкемічний ефект процедури. Саме тому однозначних рекомендацій із включення ТКМ у протоколи лікування ГМЛ не існує. Показано, що при несприятливому прогнозі ефективність ТКМ та цитостатиків однакова. Рекомендується проводити ТКМ у спеціалізованих центрах, в котрих виконується не менше 10 аллогенних і 10 автологічних трансплантацій на рік, що дозволяє знизити летальність від самої процедури.

Окремо розглянемо питання розвитку гострої лейкемії в період вагітності – досить рідкої події (1 : 75 000 вагітностей). Однак ця комбінація залишається гострою, медико-соціальною та етичною проблемою. У більшості випадків ГМЛ діагностується в другому та третьому триместрі вагітності (в першому – 14%), передача гострої лейкемії від матері плоду практично неможлива. Тератогенні ефекти хіміотерапії можуть виникати лише в першому триместрі вагітності і тоді рекомендується переривання вагітності. Після 12 тижня вагітності формується бар’єр для цитостатиків у плода і проведення хіміотерапії у повному обсязі не тільки можливе, але і необхідне (лікування проводиться за стандартними схемами без редукції доз). Результати лікування не відрізняються від середніх у популяції. Рішення про зберігання вагітності в більш пізнішіх термінах залежить від лікаря, від хворої, та її родичів. З медичної точки зору необхідності в перериванні вагітності в 16-28 тижнів немає. Оскільки ризик самої процедури переривання вагітності перевищує ризик проведення хіміотерапії. Хіміотерапія в ранньому післяпологовому періоді (до 1 місяця) не проводиться, тому краще індукцію ремісії провести до пологів.

**Лікування гострої лімфобластної лейкемії** вибір програми залежить від наявності факторів ризику:

* + вік хворого більше 35 років
	+ імунологічні варіанти пре-пре-В ГЛЛ, дозрілий В, пре-Т,

 біфенотипічний, аберантний, біклональний

* + хромосомні аномалії: Ph-хромосома, t(4 :11), t (8 :14), t (9 :22)
	+ початковий лейкоцитоз більше 30 х 109/л
	+ відсутність ремісії на 28 день лікування

Групою стандартного ризику є хворі, у котрих немає ні одної несприятливої ознаки. Група високого ризику – хворі, котрі мають хоча б один із несприятливих факторів ризику.

1. **Індукція ремісії** - метою є зменшення пухлинного клону до рівня, що не виявляється у звичайному світловому мікроскопі при дослідженні кісткового мозку (в нормі менше 5% бластів) та периферичної крові. Це досягається поєднанням введення вінкрістину, антибіотиків антрациклінового ряду, L-аспаргінази, преднізолону. У другій фазі індукції ремісії використовуються препарати, що не мають перехресної резистентності (циклофосфамід, цитозар, 6-меркаптопурін та інші). При цьому у хворого звичайно є “залишкова хвороба”
2. **Консолідація (інтенсифікація ремісії)** – метою є ліквідація “залишкової хвороби”, що досягається введенням високих дох цитостатиків (цитозару та метотрексату), а також поєднання циклофосфану з середніми дозами цитозару або етопозиду. Найвагомішою побічною дією є при цьому мієлосупресія.
3. **Підтримуюче лікування** - метою якого є запобігання рецидиву захворювання і полягає у тривалому застосуванні “легкої” хіміотерапії без вираженої мієлосупресії або поєднанням її з ротаційними курсами поліхіміотерапії з високими дозами цитостатиків.

Позитивним результатом при ГЛЛ є повна ремісія після першої фази індукції. Неповна або часткова ремісія не враховуються до позитивних результатів лікування оскільки є нетривалими станами і не ведуть до продовження життя пацієнтів. Можлива і відсутність ефекту від індукції ремісії, що розцінюється як первинна резистентність до лікування. Таким хворим необхідно застосовувати індивідуальні схеми лікування як правило з низькою вірогідністю на успіх. Можливо також при консолідації ремісії або підтримуючому лікуванні поява клініко-лабораторних проявів хвороби, що розцінюється як рецидив захворювання. Якщо він розвинувся до 6 місяців після досягнення ремісії – це ранній рецидив, якщо після 6 місяців – пізній рецидив.

При ГЛЛ при відсутності умов для проведення високодозної терапії, а також хворим старшого віку із супутніми захворюваннями доцільно проводити лікування за схемою Хельцера із більш тривалим лікуванням і нижчими дозами цитостатиків. Індукція триває практично до 26 тижня лікування.

Питання ТКМ при ГЛЛ є невирішеним, у дітей вона скоріше не показана, а у дорослих при наявності несприятливого прогнозу ТКМ - алогенна ТКМ. Безрецидивна виживаність при застосуванні поліхіміотерапії і ТКМ не відрізняється. Автологічна ТКМ рекомендована пацієнтам при розвитку рецидиву як терапія порятунку.

Одним із найважливіших елементів лікування гострих лейкемій є профілактика нейролейкемії у всіх періодах лікування – індукції ремісії, консолідації ремісії і підтримуючого лікування. Без відсутності профілактики нейролейкемії при ГЛЛ ураження ЦНС розвивається у 40-60% випадків. В період індукції виконується контрольно-діагностична люмбальна пункція, а потім профілактичне введення цитостатичних препаратів інтратекально (цитарабін, метотрексат, дексаметазон або преднізолон). Інколи, шляхом парентерального введення високих доз цитостатиків, досягають терапевтичну концентрацію препаратів у лікворі. Неоднозначним є питання опромінення голови для профілактики нейролейкемії. У дітей даний спосіб не застосовується, або в знижених дозах – до1,8 грей. Від опромінення можна відмовитись при нормальній переносимості інтратекального введення цитостатиків. Опромінення голови є обов’язковим етапом лікування нейролейкемії.

Окремим пунктом є супровідна терапія хворих на гостру лейкемію, оскільки сучасне лікування гострих лейкемій, це застосування цитостатичних препаратів в адекватній дозі і за певний проміжок часу з метою повного та швидкого знищення патологічного клону. При цьому виникають численні ускладнення, що вимагають лікування або профілактики.

Профілактика:

1. Забезпечення адекватного судинного доступу
2. Профілактика синдрому масивного лізису пухлинних клітин (форсований діурез, аллопурінол)
3. профілактика флебітів
4. профілактика нудоти та блювоти
5. профілактика геморагічних ускладнень (замісна трансфузія тромбоцитів на рівні 20 х 109/л)
6. профілактику та лікування анемічного синдрому – замісні трансфузії для підтримання рівня гемоглобіну 75-80г/л без ознак гіпоксії
7. профілактика електролітних порушень
8. профілактика коагуляційних порушень (вікасол при застосуванні β-лактамних антибіотиків, що порушують метаболізм вітаміну К)
9. профілактика інфекційних ускладнень – селективна деконтамінація кишківника, обробка порожнини рота, санітарно-гігієнічні заходи.

Лікування ускладнень завжди вимагає більших витрат, чим профілактика. Найбільш часті і грізні інфекційні ускладнення, що виникають у 80 - 90% хворих на гостру лейкемію у період індукції ремісії. Головний принцип їх лікування – емпірична поетапна антибіотикотерапія з паралельним обов’язковим бактеріологічним дослідженням. Для скорочення тривалості нейтропенії та лихоманки, крім антибіотикотерапії використовуються ростові гемопоетичні фактори. Застосування котрих позитивно впливає на результати терапії основного захворювання.

Геморагічні ускладнення є причиною смерті 50% хворих на гостру лейкемію.

Таким чином, цитостатичне лікування гострих лейкемій є непростим завданням, особливо при наявній резистентності бластних клітин, котра може розвиватись при не доходженні цитостатиків до вогнищ хвороби через бар’єри в організмі – гематоенцефалічний, яєчка. Спостерігається цитокінетична резистентність при непопаданні цитостатиків на активні фази клітинного циклу бластів – при швидкому діленні (16 годин), або навпаки дуже повільному (238 годин). Найбільш складним є механізм медикаментозної стійкості бластів, що є складним та багатокомпонентним явищем :

* Порушення захвату лікарських засобів.
* Посилення виведення препаратів із клітини.
* Мутації ферментів, що є точкою дії цитостатиків.
* Мала активація цитостатика.
* Посилена інактивація цитостатика.
* Посилений синтез ферментів, що інактивують цитостатичні ефекти.
* Посилення репарації ДНК після цитостатичної дії.

Розвиток медикаментозної стійкості імовірний при всіх пухлинах та відображає їх посилену мутабельність, що доводить зростання медикаментозної резистентності протягом хвороби, особливо при рецидивах хвороби.

Представлена стратегія сучасної терапії гострих лейкемій не дає відчуття повної вирішеності проблеми, що і спонукає до пошуку і впровадження в практику нових протилейкемічних засобів.

Для удосконалення лікування гострих лейкемій в теперішній час опрацьовуються такі експериментальні та клінічні методи терапії :

1. вакцінація пацієнта автологічними зміненими бластними клітинами.
2. культивування, а потім введення в організм власних антигенпрезентуючих клітин (дендритних), отриманих із лейкемічних клітин для посилення імунної відповіді на пухлину.
3. клінічно випробовуються нові комбінації цитостатичних засобів, або нові цитостатичні засоби – нуклеозидні аналоги флударабін, арабінозид-метоксигуанін, інгібітори топоізомерази І (топотекан, кампоцетин), децитабін, ліпосомальні форми цитостатичних засобів (даунозом).
4. окремо слід виділити ретиноїди, АТРА
5. триоксид миш’яку при ГПЛ, зумовлює термінальне диференціювання бластних клітин
6. особливо цікаве використання комбінації інтерферонів та ретиноїдів
7. ремодуляція медикаментозної резистентності – вперше верапамілом (але існує кардіотоксичність), пробують циклоспорін, інші препарати.
8. новим є створення та застосування моноклональних антитіл до специфічних рецепторів бластних клітин при ГМЛ та ГЛЛ.
9. введення інтерлейкіну-2 дозволяє досягати повної ремісії та підтримувати її (пілотні дослідження)
10. застосування олігонуклеотидів, для блокування патологічних онкогенів у бластах. Поки що існують поодинокі дослідження.

Опрацьовуються і інші експериментальні методики, проте донині не існує одного єдиного методу лікування гострих лейкемій, котрий дозволяв би одужувати більшості хворих. Сучасні можливості онкогематології дозволяють з оптимізмом дивитись в майбутнє і дають шанси третині хворих з раніше абсолютно безнадійною патологією.