## Глава 2. Опухолевые заболевания кроветворной ткани.

1. ВОЗ классификация миелоидных опухолей.

В 1999 году в Journal of Clinical Oncology была опубликована ВОЗ классификация опухолей кроветворной и лимфоидной ткани, которая закрепила подразделение всех гемобластозов на два основных типа: миелоидные и лимфоидные опухоли.

Миелоидные опухоли включают четыре основные группы:

1. Миелопролиферативные болезни:

* хронический миелолейкоз,
* хронический нейтрофильный лейкоз,
* хронический эозинофильный лейкоз /гиперэозинофильный синдром,
* идиопатический миелофиброз,
* истинная полицитемия,
* эссенциальная тромбоцитемия.

1. Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания:

* Хронический миеломоноцитарный лейкоз.
* Атипичный хронический миелоидный лейкоз.
* Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

1. Миелодиспластические синдромы:

* Рефрактерная анемия: с кольцевыми сидеробластами, без кольцевых сидеробластов.
* Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией.
* Рефрактерная анемия с избытком бластов - сидром 5q-.
* Неклассифицируемый МДС.

1. Острые миелоидные лейкозы.

* ОМЛ с характерными цитогенетическими аномалиями.
* ОМЛ с мульти линейной дисплазией.
* ОМЛ и МДС вторичные (связанные с проводимым ранее лечением алкилирующими препаратами, эпидофилотоксином)
* Другие

2. Хронический миелолейкоз.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) - клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся специфической хромосомной аномалией филадельфийской (Ph’) хромосомой - транслокацией t(9;22), с образованием химерного гена bcr/abl, кодирующего специфический белок р210.

Заболеваемость ХМЛ составляет 1 на 100 000 населения в год, увеличивается с возрастом. Чаще болеют мужчины среднего возраста. Из этиологических факторов доказанным является лишь радиационное излучение.

При ХМЛ поражаются все ряды миелопоэза. Гиперплазия преимущественно затрагивает клетки гранулоцитарного ряда с лейкоцитозом периферической крови за счет всех форм клеток от миелобластов до сегментированных нейтрофилов, базофилов и эозинофилов. Существенно реже встречается вариант заболевания, при котором лейкоцитоз составляют только зрелые формы нейтрофилов, он выделен в отдельную форму как **хронический нейтрофильный лейкоз.**

***Клиническая картина.***

В течение ХМЛ выделяют хроническую фазу, фазу акселерации и острую фазу (бластный криз).

Хроническая фаза имеет следующие клинические проявления:

1. *Гиперпластический синдром или синдром лейкемической пролиферации.* Для него характерен:

* Лейкоцитоз в анализе периферической крови выше 50,0 х10 9/л с наличием в лейкоцитарной формуле всех переходных форм клеток нейтрофильного ряда от миелобластов (миелобласты, промиелоциты, миелоциты, юные, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы), базофильно-эозинофильной ассоциации (повышение базофилов больше 1%, эозинофилов больше 4%). Кроме этого, в анализе крови может быть гипертромбоцитоз и эритроцитоз. Типично снижение активности щелочной фосфатазы в лейкоцитах периферической крови.
* увеличение селезенки и/или печени от минимального (край в левом/правом подреберье) до значительных размеров - характерный признак ХМЛ, лимфоаденопатия бывает крайне редко.
* миелоидная гиперплазия в костном мозге по данным цитологического и гистологического исследования (увеличение клеточности пунктата костного мозга, за счет клеток гранулоцитарной дифференцировки, повышение количества мегакариоцитов, диффузная пролиферация миелоидных клеток с вытеснением жира, инфильтрацией соединительной и костной ткани по трепанату).

1. *Синдром опухолевой интоксикации* включает*:* слабость, снижение аппетита, похудание.

Приблизительно у 40% больных заболевание выявляется случайно при исследовании анализа крови. Наряду с этим бывают случая, когда на момент установления диагноза имеет место очень высокий лейкоцитоз (больше 200,0 х10 9/л), селезенка достигает огромных размеров (спускается в малый таз). В таких случаях могут быть еще и проявления мочекислого диатеза с уратной нефропатией, вызванной массивным разрушением клеток. В ряде случаев заболевание уже в дебюте проявляет себя анемией и тромбоцитопенией.

Фаза акселерации. Для нее характерны:

1. *Гиперпластический синдром,* который представлен наличием*:*

* В периферической крови: бластов > 15%, бластов + промиелоцитов > 30%, базофилов>20%, тромбоцитопения < 100,0 х 10 9/л, трудности в контролировании лейкоцитоза антипролиферативными препаратами.
* В костном мозге: бластов > 10%, базофилов + эозинофилов > 10%., цитогенетическая клональная эволюция, колагеновый фиброз костного мозга по трепанобиопсии.
* Рефрактерным увеличением селезенки.

*2. Синдром опухолевой интоксикации* в виде*:* лихорадки, ночных потов, болей в костях, значительного похудания.

Фаза бластного криза. Критериями ее наступления являются:

* Количество бластов в периферической крови > 30%,
* Количество бластов в костном мозге > 30%, пласты бластов при исследовании цитологического препарата костного мозга.
* Экстрамедуллярная миелоидная гематосаркома.

По мимо выделения фазы заболевания в момент установления диагноза принято констатировать **категорию риска** возможного **неблагоприятного прогноза.** Под неблагоприятным прогнозом подразумевают короткую продолжительность жизни больного. Существуют два подхода определения группы риска: с учетом количества неблагоприятных признаков (по Н.Д. Хорошко) или расчет по формулам.

Признаки риска неблагоприятного прогноза ХМЛ (Н.Д. Хорошко, 1996 г):

1. лейкоцитоз > 200 тыс./мкл,
2. анемия Нв < 90 г/.л,
3. гипертромбоцитоз > 500 тыс./мкл,
4. тромбоцитопения < 100 тыс/мкл,
5. спленомегалия более+10 см из-под реберной дуги,
6. гепатомегалия болеее +5 см,
7. бластемия > 3%,
8. бласты +промиелоциты > 20%,
9. базофилия>10%.

Категории риска ХМЛ по Н.Д. Хорошко:

1. низкого риска - 0-1 неблагоприятных признаков
2. промежуточного риска - 2-3 неблагоприятных признака
3. высокого риска - более 3 неблагоприятных признаков

**Европейский прогностический индекс:**

Х = (0,666 х 0 или 1 (если возраст > 50 лет) +

0,042 х размер селезенки, выступающий из-под края реберной дуги +

1,0956 х 0 или 1 (если тромбоцитов > 1500 х 10 9/л) +

0,0584 х % миелобластов в периферической крови +

0,0413 х % эозинофилов в периферической крови +

0,20399 х 0 или 1 (если базофилов в периферической крови > или = 3%) х 1000.

Низкий риск: Х < или = 780,

промежуточный риск: > 780 и < = 1480,

высокий риск: > 1480.

***Лечение*.** Терапией, обеспечивающей излечение от ХМЛ, является аллогенная ТКМ, которая в сожаления малодоступна в РФ вследствие высокой стоимости, малого количества центров, выполняющих эту операцию, отсутствия HLA идентичного донора – родного брата или сестры или неродственного, подобранного по банку доноров костного мозга.

Достижение цитогенетической ремиссии (ЦГР) или полного цитогенетического ответа (ЦГО) наиболее вероятно при терапии интерфероном–альфа (интрон А, реаферон) в дозе 5 млн/м2 МЕ в сут на протяжении 6-18 мес, с последующей поддерживающей терапией в дозе 3-9 млн МЕ/нед на всем продолжении ЦГР.

Цитостатическая терапия включает использование гидроксимочевины (препарат гидреа-литалир) и миелосана. Гидреа-литалир применяют в дозе 50 мг/кг при лейкоцитозе выше 50,0 х 10 9/л, 40 мг/кг - при количестве лейкоцитов 20,0-50,0 х 10 9/л, 30 мг/кг - при лейкоцитах крови 20,0-10,0 х 10 9/л, поддерживающая доза составляет 20 мг/кг в день. При лечении препаратом гидреа-литалир следует поддерживать количество лейкоцитов в периферической крови на уровне не выше 5,0-7,0 х 109/л. Миелосан назначают в начальной дозе 4-6-8 мг/сут, с уменьшением дозы в 2 раза при снижении лейкоцитоза в 2 раза по сравнению с исходным. При снижении лейкоцитов до 10,0-20,0 х 109/л переходят на поддерживающую дозу 2 мг/день, при лейкоцитозе ниже 10,0 х 109/л – 2 мл 1-2 раз в неделю.

При гиперурикемии используют аллопуринол 0,3 г/сут.

В фазу акселерации или бластного криза применяют малые дозы цитозара (20 мг- 2 раза в день п/к) с возможной различной длительностью курса 10, 14 или 21 день в мес. или полихимиотерапию с применением цитозара и антрациклиновых антибиотиков, аналогичную таковой используемой при лечении ОМЛ.

***Показатели эффективности терапии ХМЛ.***

**Полный цитогенетический ответ (ЦГО):**

1. отсутствие Ph-позитивных клеток.

**Частичный цитогенетический ответ (ЦГО):**

1. процент Ph-позитивных клеток <35.

**Гематологическая ремиссия (ГР) предусматривает :**

1. снижение лейкоцитов в периферической крови <9,0 тыс/мкл,
2. нормализацию лейкоцитарной формулы,
3. отсутствие спленомегалии.

**Частичная гематологическая ремиссия (ЧГР) характеризуется:**

1. лейкоцитозом в периферической крови менее 20 тыс/мкл,
2. персистирующей спленомегалией.

**Отсутствие ремиссии констатируют при:**

1. лейкоцитозе более 20 тыс/мкл,
2. персистирующей спленомегалии.

3. Идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелоз).

Идиопатический миелофиброз (ИМФ) - хроническое опухолевое клональное заболевание с первичным поражением костного мозга, характеризующееся избыточным ростом соединительной ткани в сочетании с миелоидной метаплазией селезенки и печени. Частота его возникновения составляет 0,5 на 100 000 тыс населения в год

***Клинические проявления.*** Наиболее частыми симптомами ИМФ, выявляемыми более, чем у 50% пациентов, являются слабость, увеличение селезенки, печени. При этом в анализе крови может быть анемия различной степени тяжести, незначительный лейкоцитоз (до 30,0 х 10 9/л) с наличие незрелых форм гранулоцитов в формуле, тромбоцитоз. Реже (с частотой от 10 до 50%) встречаются малосимптомное течение, включающее похудание, ночные поты, кровотечения, боли в селезенке, лейкопению, тромбоцитопению. В редких случаях (<10%) возникают гипоонкотические периферические отеки, портальная гипертензия и желтуха в следствие нарушения функции печени, селезенки из-за миелоидной метаплазии, лимфоаденопатия, мочекислый диатез за счет повышенного распада клеток крови.

ИМФ - неизлечимое заболевание с продолжительностью жизни больных от 3 до 7 лет. Прогрессирование болезни может иметь клиническую картину бластной трансформации с появлением бластов в крови, костном мозге, очагов бластной инфильтрации в органах и тканях, но чаще проявляет себя углублением цитопении, прогрессирующим ростом печени, селезенки, возможным вторичным гемолизом.

***Критерии диагноза:***

1. Типичны изменения в анализе периферической крови в виде нормохромной, нормоцитарной анемии, с наличием в мазке периферической крови нормобластов, эритроцитов, измененной формы ("слезообразной" – дакриоцитоз), фрагментированных эритроцитов. Имеет место ретикулоцитоз. Характерен лейкоцитоз с наличием незрелых клеток гранулоцитарного ряда, а также тромбоцитоз с появлением крупных уродливых пластинок.
2. Содержание щелочной фосфатазы в лейкоцитах периферической крови повышено.
3. Пункция костного мозга, часто не информативна. Получить аспират не удается - «сухая игла». В случаях успешной пункции изменения в основном затрагивают гранулоцитарный ряд и тромбоцитопоэз. В препарате костного мозга часто можно выявить гиперсегментацию или гипосегментацию нейтрофилов, их псевдопельгеровскую аномалия, диссоциацию в созревании ядра и цитоплазмы. Могут встречаться как микро мегакариоциты, так и макромегакариоциты. Количество эритрокариоцитов снижено или не изменено.
4. Гистологическое исследование костного мозга путем трепанобиопсии выявляет различную степень миелофиброза с разрастанием соединительной ткани. В случаях выраженного фиброза отмечают снижение клеточности, повышение количества мегакариоцитов с наличием уродливых форм. Может иметь место расширение костномозговых синусов с элементами внутрисосудистого гемопоэза.
5. Цитогенетическое исследование констатирует отсутствие Ph-хромосомы, с возможным наличием del 13 и del 20 хромосомы.
6. В пользу данного диагноза свидетельствуют также остеосклероз, спленомегалия, гепатомегалия.

***Лечение.*** При малосимптомном течение ИМФ показано динамическое наблюдение. При отсутствии выраженных проявлений цитопении, прежде всего анемии, лечение не проводят. При гиперурикемии применяют аллопуринол 0,3 мг/сут. При анемии используют анаболические стероиды 2-4 мг/кг/сут 3-6 мес с последующей отменой. Если нет улучшения, применяют трансфузии эритроцитной массы.

При гемолитическом характере анемии может быть использована спленэктомия.

При наличие выраженных экстрамедуллярных очагов кроветворения, выраженной сплено- и гепатомегалии, гипертромбоцитозе показана химиотерапия. При этом применяют такие препараты, как миелосан (2-4 мг/сут), 6-меркаптопурин (тиогуонин) (50-100 мг/сут), гидреа-литалир 0,5-1,0 г /сут с целью уменьшения степени органомегалии и поддержания показателей крови в пределах близких к норме.

4. Истинная полицитемия (эритремия).

Истинная полицитемия (ИП) - хроническое клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся абсолютным повышением количества эритроцитов в периферической крови, повышением общего объема циркулирующей крови, нередко лейкоцитозом, гипертромбоцитозом, увеличением селезенки и частыми мозговыми катастрофами.

Частота возникновения заболевания 1,9 на 100 000 населения в год. ИП из гемобластозов имеет самой благоприятный прогноз течения. У 50% больных продолжительность жизни превышает 10 лет.

***Клиническая картина.*** Весьма типично покраснение кожи и слизистых до багрово-цианотичных оттенков (плеторический синдром или плетора). Жалобы на слабость, покалывание, острые жгучие боли в кончиках пальцев, снимаемые аспирином (эритромелалгии), кожный зуд после мытья, плавания. Обращает внимание артериальная гипертензия. Может быть увеличение селезенки, печени. В анамнезе могут быть инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы крупных артерий, тромбофлебиты, кровотечения после экстракции зубов. В периферической крови эритроцитоз, повышение гемоглобина до 180-240 г/л, эритроцитов до 7,0-10,0 х 10 12/л, повышение ОЦК за счет глобулярного объема (объем крови, приходящийся на форменные элементы) повышение гематокрита до 0,92. Лейкоциты могут также быть увеличены до 25,0 х 10 9/л, тромбоциты - до 500-1000,0 х 10 9/л. В сыворотке крови снижается концентрации эритропоэтина (основной стимулятор эритропоэза) вплоть до его полного отсутствия. Диагностика ИП предполагает исключение заболеваний с симптоматически эритроцитозом, таких как хронические обструктивные заболевания легких (хроническая гипоксия), опухоли почек с гиперсекреция эритропоэтина, эндокринные заболевания с повышенной продукцией аденокортикотропного гормона, кортизола. При гистологическом исследовании костного мозга посредством трепанобиопсии выявляют гиперплазию всех миелоидных ростков (эритропоэза, мегакариоцитопоэза, гранулоцитопоэза) с вытеснением жира.

***Диагностические критерии.***

**Большие критерии:**

М1 - эритроцитоз - глобулярный объем больше 36 мл/кг у мужчин 32 мл/кг у женщин

М2 парциальное давление кислорода рО2 в артериальной крови более 92%

М3 -спленомегалия

**Малые критерии:**

m1 - тромбоцитоз больше 400,0 х 10 9/л

m2 -лейкоцитоз больше 12,0 х 10 9/л

m3 - активность щелочной фосфатазы более 100 при отсутствии у больнго лихорадки и инфекции.

m4 - повышение концентрации витамина В12 в плазме крови больше 900 пг/мл.

Диагноз достоверен при наличии 3-х критериев М или 1-2 из критериев М и 2-х критериев m.

***Лечение ИП***. Основным лечебным мероприятием при ИП остаются кровопускания по 150-500 мл/день до снижения гематокрита до уровня 0,42-0,46. Показаны препараты дезагрегантного действия, направленные на улучшение реологии крови: аспирин 300-375 мг мг/сут, дипиридамол (курантил) 75 мг –3-4 раза в сутки. С целью миелосупрессии могут быть использованы цитостатики из группы алкилирующих агентов (миелосан, хлорбутин). Следует помнить, что их раннее назначение может приводить к росту лейкемической трансформации ИП. Частота лейкемической трансформации ИП при лечении неалкилирующим миелосупрессивным препаратом гидреа-литалиром сопоставима с таковой при использовании одних только кровопусканий. Интерферон-альфа показан, особенно в случаях с гипертромбоцитозом.

**Рекомендации по лечению ИП (Рабочая группа по изучению ИП, ):**

* + - 1. Большинство больных с вновь диагностированной ИП подлежат лечению кровопусканиям с целью достижения показателя гематокрита не более 0,45, с последующим динамическим наблюдением за симптомами заболевания.
      2. При индивидуализации терапии должен учитываться возраст пациентов. Так лечение больных моложе 50 лет, без тромботических осложнений в анамнезе и тяжелого гипертромбоцитоза (< 1000,0 х 10 9/л) может быть ограничено только кровопусканиями в сочетании с терапией аспирином (или без него) в дозе 100-375 мг в день.

Пациентам старше 70 лет, с тромботическими осложнениями в анамнезе и тяжелым гипертромбоцитозом показана терапия миелосупрессивными препаратами. Больные 50-70 лет без тромботических осложнений и тяжелого гипертромбоцитоза могут получать лечение миелосупрессивными агентами или кровопусканиями, хотя при последнем виде лечения может увеличиваться риск тромботических осложнений.

1. Миелосупрессивным препаратом выбора является гидреа-литалир.
2. Эссенциальная тромбоцитемия.

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) - хроническое клональное миелопролиферативное заболевание, проявляющееся гипертромбоцитозом выше 600,0 х 10 9/л в сочетание с мегакариоцитарной гиперплазией костного мозга, при отсутствии эритроцитоза и заболеваний, проявляющихся реактивным гипертромбоцитозом. Это редкое заболевание, выявляемое с одинаковой частотой у женщин и мужчин, чаще в в возрасте 50-60 лет. ЭТ следует дифференцировать так же и с тромбоцитозом при миелопролиферативных заболеваниях таких, как ИП, ХМЛ, ИМФ. При ЭТ тромбоциты имеют множественные функциональные нарушения, которые не позволяют говорить о каких-то типичных нарушениях коагулограмма. Клинически у больного могут быть как кровотечения, так и тромбозы различных локализаций. Наиболее высокий риск тромботических осложнений возникает при повышении количества тромбоцитов более

2000,0 х 10 9/л.

Реактивные тромбоцитозы определяют как состояния с повышением количества тромбоцитов более 400,0 х 10 9/л, менее 600,0 х 10 9/л.

Существует восемь состояний, которые могут приводить к развитию реактивного тромбоцитоза.

1. Хронические неинфекционные воспалительные процессы

2. Острая или хроническая инфекция

3. Период восстановления после употребления алкоголя или голодания

4. Острый стресс

5. Послеоперационный период

6. Злокачественные новообразования

7. Спленэктомия

8. Дефицит железа в организме.

***Диагностические критерии ЭТ.***

Абсолютный критерий ЭТ - повышение количества тромбоцитов выше 600,0 х 10 9/л при исключении реактивного тромбоцитоза, нормальном гематокрите и при отсутствии филадельфийской хромосомы в клетках костного мозга.

Повышение количества мегакариоцитов и их аномалии по результатам цитологического и гистологического исследования костного мозга.

***Лечение.*** Для лечения ЭТ используют миелосупрессивные препараты. Показанием к изх назначению являются: наличие тромботических осложнений и гипертромбоцитоз более 1000,0 х 10 9/л. Препаратами выбора служат гидреа-литалир и интерферон-альфа.

6. Миелодиспластические синдромы

Термин «миелодиспластические синдромы» (МДС) обозначается гетерогенная группа клональных, прогрессирующих, необратимых заболеваний мультипотентной стволовой клетки, характеризующихся 1, 2, 3-х ростковыми цитопениями в периферической крови и качественными изменениями эритроцитарного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, сопровождающихся высоким риском трансформации в острый миелобластный лейкоз.

***Клинические проявления.*** Частота МДС крайне неоднородна и составляет 0,5 на 100 000 населения в год у лиц моложе 50 лет, около 5 на 100 000 в возрасте 50-59 лет, 15 на 100 000 – старше 60 лет, 49 на 100 000 старше 70 лет, 89 на 100 000 старше 80 лет.

Клиническая картина заболевания обусловлена проявлениями изолированной или сочетанной (эритропоэз, гранулоцитопоэз, мегакариоцитопоэз) костномозговой недостаточности различной степени выраженности. Больные страдают от анемии, рефрактерной к любым видам патогенетической терапии, требующей трансфузий эритроцитов, гранулоцитопении с инфекционно-воспалительными осложнениями, тромбоцитопении с повышенной кровоточивостью. Слабость, анемия, кровоточивость, легкое образование синяков на коже являются общими начальными симптомами. В ряде случаев может наблюдаться увеличение селезенки и/или печени.

Приблизительно у 30% больных заболевание трансформируется в острый миелоидный лейкоз.

Впервые классификация МДС была представлена группой экспертов Франции, Америки, Великобритании (FAB) первоначально в 1976, затем пересмотрена в 1982 году. FAB-классификация явилась основой для ВОЗ классификация МДС (1999), согласно которой выделяют следующие разновидности МДC:

**1. Рефракторная анемия с кольцевидными сидеробластами (РАКС).** При этом миелоидный и мегакариоцитарный ростки выглядят морфологически не измененными, но присутствует мегалобластная гиперплазия эритроидного ростка. Дисплазия клеток костного мозга обычно минимальна. Типична макроцитарная анемия с сидероахрезией и ретикулоцитопенией в периферической крови. В стернальном пунктате не менее 15% эритрокариоцитов содержат избыточное количество гранул железа (более 5 радиально расположенных вокруг ядра) выявляемых при цитохимической окраске с железосинеродистым калием в кислой среде. Такие клетки называют кольцевидными сидеробластами. Этот тип анемии наблюдается у 2-5% больных. Медиана выживаемости больных около 49 мес. Частота лейкемической трансформации достигает 15%.

**2. Рефрактерная анемия (РА).** Кровь и костный мозг идентичны РАКС, но нет признаков сидероахрезии. Наблюдается у 20-30% больных. Медиана выживаемости 39 мес. Трансформация в острый лейкоз наблюдается у 20% больных.

**3. Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией.** При этом типичны2, 3-х ростковые цитопении в периферической крови с признаками дисплазии кроветворения по эритроидному, гранулоцитарному и мегакариоцитарному росткам.

**4. Рефрактерная анемия с избытком бластов или сидром 5q-.** Для него типично сочетание нарушения эритропоэза с расстройством миело- и мегакариоцитопоэза. Костный мозг содержит 5-20% миелобластов, 1-5% бластных клеток могут циркулировать в крови. Трансформация в острый лейкоз встречается примерно у 40% больных, средняя выживаемость - 6-9 месяцев. Этот тип МДС наблюдается у 30% больных.

**5. Неклассифицируемый МДС,** проявляющийсясимптомами миелодисплазии, не укладывающимися в рамки четырех, выше указанных вариантов.

***Диагностические критерии МДС.***

1. 1, 2, 3-х ростковая цитопения в анализе периферической крови, рефрактерная к патогенетическим видам терапии.
2. Наличие признаков дисплазии кроветворения по данным анализа периферической крови. При эритроидной дисплазии могут иметь место: изменение формы эритроцитов – макроовалоцитоз, элиптоцитоз, акантоцитоз, стоматоцитоз, дакриоцитоз, наличие ядрдосодержащих эритроцитов, базофильняа пунктация, тельца Жолли. Гранулоцитарная дисплазия проявляет себя псевдо-пельгеровской аномалией, палочками Ауэра, с гипогранулярностью, палочкоядерностью, гиперсегментацией. Для мегакариоцитарной дисплазии характерно наличие гигантских или гипогранулярных или агранулярных тромбоцитов.
3. Наличие признаков дисплазии кроветворения по данным миелограммы. Эритроидная дисплазия проявляется мегалобластической эритроидной гиперплазий, наличием ядерных выростов, кольцевидных сидеробластов, многоядерных эритрокариоцитов, межядерных мостиков, кариорексисом (фрагментация ядер), наличием клеток с фрагментами ядер, цитоплазматической вакуолизацией. Для миелоидной дисплазии типичны: гипогранулярность, задержка созревания миелоидных клеток, увеличение количества моноцитоидных форм, аномальная локализация незрелых предшественников. Мегакариоцитарная дисплазия протекает с микромегакариоцитозом, гипогранулярностью, мульлобарностью ядер мегакариоцитов.
4. Количество бластных клеток в костном мозге 0-19 %.
5. С частотой 30-60% встречаются аномалии кариотипа 5, 7, 8 хромосом.

***Лечение.*** Эффективной медикаментозной терапия МДС за исключением ТКМ пока не существует. Основу лечения составляет **заместительная терапия компонентами крови.** Используют эритроцитарную массу при трансфузионно зависимой анемии. Профилактических трансфузий тромбоцитов следует избегать для предупреждения изоиммунизации. С целью выведения избытка железа показан **десферал**.

Витаминотерапия (витамин С, группы В), гормоны (глюкокортикоиды и андрогены), даназол не оправдали себя в лечении МДС.

Накоплен достаточно большой опыт использования при МСД рекомбинантных факторов роста типа гранулоцитарно-макрофагального колониостимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – **лейкомакса,** гранулоцитарного колониостимулирующего фактора (Г-КСФ) - **нейпогена**. Под действием терапии ГМ-КСФ циркулирующие гранулоциты увеличиваются пропорционально его дозе, но возвращаются к прежним уровням после прекращения лечения. Некоторые больные могут реагировать на ГМ-КСФ увеличением числа циркулирующих бластов. Хотя большинство больных с анемией при МДС имеют повышенный уровень эритропоэтина, в редких случаях выявляются его низкие цифры. Тогда оказывается эффективной терапии **эритропоэтинами**.

**Альфа-интерферон** вызывает временное улучшение при тромбоцитопении у 30-50% больных с МДС. Но при этом может встречаться и временное углубление цитопении.

Отношение к **химиотерапии** при МДС неоднозначное. Реально существуют два подхода: проведение традиционной для острых миелоидных лейкозов химиотерапии или использование программ минимальной химиотерапии с включением препаратов, обладающих способностью влиять на дифференцировку кроветворных клеток, к которым прежде всего относятся производные ретиноевой кислоты, а из цитостатиков - цитозин-арабинозид и этопозид.

7. Острые миелоидные лейкозы.

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) - опухолевые заболевания миелоидного отдела кроветворения, с первичным поражением костного мозга, с морфологический субстрат которых составляют бластные клетки. Опухолевые бласты являются аналогами нормальных бластных клеток – родоначальников морфологически распознаваемых специфических рядов дифференцировки.

ВОЗ классификация гематологических опухолей 1999 г. закрепила приоритетность в вопросе дифференциации ОМЛ не морфологических и цитохимических критериев, а цитогенетических. Это связано с тем, что именно последние играют наиболее значимую роль в прогнозировании течения заболевания. ВОЗ классификация миелоидных опухолей выделяет 4 группы ОМЛ:

**1. ОМЛ с характерными цитогенетическими аномалиями.**

Варианты:

* ОМЛ с транслокацией 8;21 (t(8;21))
* Острый промиелоцитарный лейкоз c транслокацией 15;17 (t(15;17))
* ОМЛ с патологической костномозговой эозинофилией и inv 16 хромосомы.
* ОМЛ с дефектами 11 хромосомы.

Первые три объединяют варианты ОМЛ с цитогенетическими аномалиями благоприятного прогноза исходов химиотерапии. Четвертый является вариантом с неблагоприятным прогнозом.

**2. ОМЛ с мульти линейной дисплазией.**

Варианты:

* С предшествующим МДС
* Без предшествующего МДС

**3. ОМЛ и МДС вторичные** (связанные с проводимым ранее лечением алкилирующими препаратами, эпидофилотоксином).

ОМЛ с мульти линейной дисплазией и вторичные ОМЛ и МДС так же включают варианты с неблагоприятным прогнозом.

**4. Другие ОМЛ.** В эту группу вошли варианты, дифференцируемые прежде всего на основании морфологических и цитохимических критериев: Варианты:

* ОМЛ, никак более не классифицируемые.
* ОМЛ с минимальной дифференцировкой.
* ОМЛ без вызревания.
* ОМЛ с вызреванием.
* Острый миеломонобластный лейкоз.
* Острый монобластный лейкоз.
* Острый эритроидный лейкоз.
* Острый мегакариобластный лейкоз.
* Острый базофильный лейкоз.
* Острый панмиелоз с миелофиброзом.
* Острый бифенотипический лейкоз.

***Клинические проявления.*** Острый лейкоз не имеет патогномоничных клинических симптомов для дебюта заболевания. Тем не менее часто наблюдаемая совокупность клинических синдромов носит весьма специфичный характер. Она складывается из синдромов, обусловленных депрессией нормального кроветворения и синдромов, отражающих наличие признаков опухоли в организме.

**Клинические синдромы, обусловленные депрессией нормального кроветворения:**

*Анемический синдром* обусловлен снижением количества гемоглобина и эритроцитов,не имеет каких–либо отличительных особенностей. У больных появляются и нарастают бледность кожи и слизистых, повышенная утомляемость, головные боли, слабость, одышка, тахикардия, усиливающиеся при физической нагрузке.

*Геморрагический синдром*обусловлен прежде всего снижением количества тромбоцитов, нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, с возможным присоединения процессов диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Клинические проявления варьируют от единичных геморрагий и синяков на коже, слабо выраженной кровоточивости слизистой полости рта до массивных носовых, желудочно-кишечных, маточных кровотечений, кровотечений при экстракции зубов, кровоизлияний в мозговые оболочки и головной мозг. Наиболее тяжелый геморрагический синдром в сочетании с ДВС-синдромом характерен для острого промиелоцитарного лейкоза.

*Инфекционно-воспалительный синдром* может иметь бактериальную, грибковую и вирусную этиологию. В дебюте заболевания он, как правило, связан с исходным глубоким агранулоцитозом. Проявлениями его являются лихорадка нередко без явного очага инфекции, язвенно-некротический стоматит, herpes labialis, пневмония, сепсис. При отсутствии своевременной и адекватной терапии может иметь место бактериально-токсический шок.

***Диагностика.*** Тактика диагностики острого лейкоза предполагает последовательное осуществление следующих этапов:

1. Оценку клинической картины заболевания и данных расширенного общего анализа крови.
2. Морфологическое исследование костного мозга.
3. Установление типа и варианта ОМЛ по данным: цитохимического цитогенетического исследований и иммунофенотирования.
4. Определение объема опухолевой массы или степени сохранности соматического состояния больного.
5. Определение свойств биологической активности опухоли, являющихся факторами прогноза течения заболевания (ответа на химиотерапию).

**1. Оценка клинической картины заболевания и данных расширенного общего анализа крови.** Как правило, первым специалистом, способным заподозрить острой лейкоз, является не врач-гематолог, а врач любого профиля, к которому могут обратиться пациенты с лихорадкой, слабостью, кровотечениями самой различной локализации. У врача каждого профиля должна быть выработана онкологическая и онкогематологическая настороженность. Характерны три наиболее типичные картины расширенного общего анализа крови при установлении диагноза острого лейкоза:

* 1, 2, 3-х ростковая цитопения (анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения), гиперлейкоцитоз с бластемией,
* 1, 2, 3-х ростковая цитопения, бластемия при нормальном количестве лейкоцитов,
* 3-х ростковая цитопения.

Такие изменения анализа крови требуют обязательного проведения стернальной пункции, и направления больного в специализированное гематологическое отделение, а в случае тяжелого обще соматического состояния пациента – госпитализации с любой стационар и консультации гематолога по телефону.

**2. Морфологическое исследование костного мозга.** Абсолютным диагностическим критерием острого лейкоза является бластоз костного мозга по данным миелограммы выше 20%. В этой ситуации проводить цитологическое исследование пунктатов костного мозга из разных мест, а также гистологическое исследование костного мозга по данным трепанобиопсии необходимости нет. Такая необходимость возникает в случае обнаружения бластоза костного мозга меньше 20%, требующего проведения дифференциальной диагностики между:

* Острым лейкозов «в ходу»
* Миелодиспластическим синдромом
* Бластным кризом хронического миелолейкоза
* Генерализованной миелобластной гематосаркомой

Оценка морфологии бластов в препаратах костного мозга в отдельных случаях позволяет ориентировочно оценить тип и вариант острого лейкоза. Морфологические критерии вариантов ОМЛ представлены в таблице 1. Кроме этого отдельные типы ОМЛ имеют весьма характерные клинические признаки. В частности острый промиелоцитарный лейкоз отличает наличие выраженного геморрагического синдрома с признаками ДВС-синдрома. Острый миеломонобластный и острый монобластный лейкоз часто характеризует выряженный гиперпластический синдром с инфильтрацией десен (гиперпластический гингивит), гепатоспленомегалией и наличием очагов экстрамедуллярной инфильтрации. Но морфологические и клинические признаки носят только ориентировочный характер. Установление типа и варианта опирается на ряд современных лабораторных исследований.

3. **Установление типа и варианта ОЛ.** Для этого необходимо провести следующие исследования бластных клеток (таблица 1):

* Цитохимическое исследование,
* Иммунофенотирование
* Цитогенетическое исследование.

Последние два вида исследований кроме классификационного значения, определяющего первый этап выбора программы терапии, позволяют получить сведения о прогнозе течения заболевания в условиях стандартной химиотерапии. В случаях выявления иммунологических и цитогенетических вариантов с неблагоприятном прогнозом необходимо начинать терапию с более жестких, агрессивных химиотерапевтических программ, предусмотренных для данной группы острых лейкозов.

Таблица 1. Диагностические критерии вариантов ОМЛ.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант ОМЛ | Морфологические критерии | Цитохимические критерии | ИФТ | Цито  генетика | Частота встречаемости |
| Острый миелоидный  недифференцированный  (минимально дифференцированный)  (М0) | Бластов > 30%  Промиелоцитов < 3% | Миелоидные  маркеры отрицательные | CD13,  CD 14,  CD33 |  | до 3 % |
| Острый миелобластный  без вызревания (М1) | Бластов > 30%, промиело-цитов < 3%, бласты с  азурофильными гранулами и палочками Ауэра без зернистости | МП + в 3% и более бластов | CD13, CD33 |  | до 10 % |
| Острый миелобластный с вызреванием (М2) | Бластов > 30% , промиелоцитов> 3%,  бласты содержат большое кол-во азурофильных гранул и палочек Ауэра | Выражена реакция на все миелоидные маркеры МП, ХАЭ, Л, гликоген диффузный |  | t(8;21) | до 30 % |
| Острый промиелоцитарный (М3) | Бласты > 30% имеют морфологию атипичных промиелоцитов | Ярко выражена реакция на все миелоидные мар-керы и сульфати-рованные МПС |  | t(15;17) | до 5 % |
| Острый миеломонобластный (М4) | Бласты> 30% есть признаки миелобластной и монобластной дифференцировки (неправильная форма ядра,  голубая цитоплазма, могут  быть азурофмильные гранулы | Положительные  миелоидные маркеры: МП, ХАЭ, Л и монобластные:  высокая активность альфа-НЭ,  подавляемая NaF |  | inv16 | до 30% |
| Острый монобластный  лейкоз (М5) | Бластов> 30% - крупные клетки, с наличие 2-3 нуклеул в ядре, базофильной цитоплазмой с 1-3 псевдоножками, может быть повышен % промоноцитов и моноцитов | Миелоидные  маркеры отрицательные, высокая активность альфа-НЭ, подавляемая NaF |  | t(9;11) | до10 % |
| Острый  Эритромиелобластный  Лейкоз (М6) | Эритрокариацитов> 50%  Миелобластов +  промиелоцитов> 30%  среди неэритроидных клеток | Не специфична |  |  | до 3% |
| Острый мегакариобластный  Лейкоз (М?) | Бластов >30% морфологически типа незрелых мегакариоцитов или лимфобластов | МП +  в тромбоцитах  при электронной микроскопии | CD41, CD42, CD61 | t(1;22) | до 3% |

Примечания к таблице: МП-миелопероксидаза, Л-липиды, ХАЭ - хлорацетэстераза, МПС - мукополисахариды, альфа-НЭ – альфанафтилацетатэстераза.

**4. Определение объема опухоли или степени сохранности соматического состояния больного.** Объем опухолевой массы в организме является фактором, определяющим потенциальную излечимость опухоли. Чем больше опухолевых клеток в организме, тем больше должна быть суммарная доза химиопрепаратов, необходимая для их уничтожения. Определение объема опухоли применительно к острому лейкозу подразумевает прежде всего определение выраженности гиперпластического синдрома, его распространенности только ли в пределах костного мозга с выходом бластных клеток в периферическую кровь или с вовлечением органов традиционного медуллярного поражения, или с наличием очагов экстрамедуллярной инфильтрации, в первую очередь в ЦНС. В условиях, когда недоступно инструментальный количественный подсчет клеток опухолевого клона, ориентация может идти на органометрические исследования основных жизненно важных органов и оценку их функционального состояния по лабораторным параметрам. В случаях наличия у больного инфекционно-воспалительного синдрома с лихорадкой необходимо провести микробиологические исследования, прежде всего посевы основных биологических жидкостей (крови, мочи, слюны) и кала на флору (бактериальную и грибковую) и чувствительность к антибиотикам.

**Рекомендуемый объем обследования:**

* Рентгенография грудной клетки и средостения
* УЗИ брюшной полости с определением размеров паренхиматозных органов и изучением структуры тканей, поиском инфильтратов лимфатических узлов
* Биохимическое исследование крови - минимально необходимый объем обследования, отражающий функциональное состояние жизненно важных органов: мочевина, креатинин крови, билирубин, трансаминазы (АсАТ, АлАТ), общий белок, альбумин, протромбин, фибриноген, сахар крови.
* ЭКГ
* Посевы на флору мочи, слюны, крови.

**5. Определение свойств биологической активности опухоли или выявление факторов прогноза течения заболевания (ответа на химиотерапию).** Решение этой задачи осуществляет прежде всего цитогенетическое исследование костного мозга. Но на сегодняшний день накоплены данные и о биохимических и молекулярных маркерах, имеющих прогностическое значение, наиболее доступным из которых являются ЛДГ, церулоплазмин, гаптоглобин.

***Стадирование ОМЛ.*** Несмотря на возможность условного выделения патогенетических стадий острого лейкоза, в клинике стадирование острого лейкоза, как таковое, не применяют, заменяя его констатацией результатов или исходов того или иного этапа терапии. Состояние болезни в момент установления диагноза носит название **1-й атаки.** Тем не менее в случаях поздней диагностики 1 атака заболевания может совпасть с развитием терминальной стадии ОЛ, при которой имеет место большой объем опухолевой массы, с инфильтрацией жизненно важных органов с нарушением их функции до уровня несовместимого с жизнью.

***Лечение ОМЛ.***

Время проведения всего комплекса диагностических исследований в момент установления диагноза не должно превышать 5-7 дней. В этот период проводят терапию, направленную на коррекцию соматического состояния больного и клинических синдромов, связанных с депрессией нормального кроветворения. При гиперлейкоцитозе назначают гидреа-литалир для быстрого его снижения.

После получения исчерпывающей диагностической информации врач принимает решение о проведении радикальной химиотерапии или паллиативной.

**Паллиативная химиотерапия** острого лейкоза предполагает проведение мероприятий, направленных на уменьшение массы опухоли и сдерживание процессов ее роста, а так же коррекцию нарушений кроветворения и функций жизненно важных органов. В редких случаях она может привести к ремиссии заболевания, но чаще всего речь идет об облегчении страданий больного и некотором возможном удлинение продолжительности жизни в рамках опухолевого заболевания. Примером паллиативной терапии является программа циторабин-6-меркаптопурин (тиогуанин): циторабин 100 мг под кожу 1 раз в 7 дней, 6-меркаптопурин 50 мг 2 раза в день внутрь 2-й-5-й день, длительно до цитопении.

**Радикальная химиотерапия** подразумевает проведение комплекса мероприятий, направленных на полную эрадикацию опухолевого клона из организма. Она включает в себя следующие этапы:

* Индукция (достижение) ремиссии,
* Консолидация (закрепление) ремиссии,
* Поддерживающая терапия
* Профилактика нейролейкемии.

Цитостатические препараты, применяемые при лечении ОМЛ представлены в таблице 2.

Наиболее широко применяемая в РФ программа терапии ОМЛ – программа 7+3: циторабин 100 мг/м2 в/в капельно каждые 12 часов в течение 7 дней, рубомицин 45 (60) мг/м2/д в/в струйно или капельно быстро в течение 3-х дней. У пожилых больных может быть эффективной программа малых доз циторабина 20 мг/м2 – 2 раза в день под кожу в течении 14-21-28 дней.

Помимо ХТ обязательным компонентом является сопроводительная терапия, направленная на профилактику и лечение осложнений, связанных с применением цитостатиков, и коррекцию нарушений, вызываемых самой опухолью.

**Сопроводительная терапия** включает:

* + - 1. Заместительная терапия компонентами крови. Показание к переливанию эритроцитарной массы: анемия с Нв < 70 г/л.; тромбоцитной массы – тромбоцитопения < 20,0-30,0 х 10 9/л; свежезамороженной плазмы: ДВС-синдром.
      2. Декантаминация (стерилизация) кишечника неадсобирующимися антибиотиками (бисептол 960 мг – 2 раза в сут, нистатин 4-6 млн/сут или низорал 200 мг в сут, ципрофлоксацин 500 мг/сут).
      3. Системная антибактериальную терапия в рамках протокола эмпирической терапии при наличии агранулоцитоза и лихорадки более 38 Гр С более 12 часов.
      4. Гидратационная терапия (1,5 – 3,0 л солевых растворов) в сочетании с аллопуринолом 0,3 г/сут с целью профилактики синдрома массивного лизиса опухоли.
      5. Противорвотная терапия: реглан (метоклоппрамид) 5-10 мг – 3-4 раза в сут или 10 мг в/м, в/в, максимальная суточная доза 60 мг; зофран (ондансетрон) 8 мг в/в или внутрь перед введением эметогенных (вызывающих тошноту и рвоту) препаратов с последующем введением 8 – 4 мг каждые 12 часов; китрил (гранизетрона гидрохлорид) 0,001 – 2 раза в сут внутрь или в/в.

***Возможные исходы терапии индукции ремиссии.***

**Ремиссия острого лейкоза.** Ее констатируют при достижении следующих показателей:

* бластоз костного мозга меньше 5% при наличии всех линий кроветворения с признаками вызревания,
* восстановление показателей периферической крови: гемоглобин больше 100 г/л, лейкоцитов больше 1,5 10 9/л, тромбоцитов больше 100,0 х 10 9/л,
* отсутствие бластов в периферической крови,
* отсутствие экстрамедуллярных очагов лейкемического роста.

**Ранняя летальность** подразумевает смерть в период индукции ремиссии. Основными причинами смерти могут быть инфекции или кровотечения. Следует помнить, что терапия острого лейкоза на всех этапах сопряжена с риском летальных исходов от инфекционных или геморрагических осложнений.

**Первичная резистентность** предполагает отсутствие ремиссии после проведения стандартной программы индукции ремиссии. Если не удается добиться ремиссии посредством перехода к более агрессивным программам ХТ, заболевание переходит в терминальную стадии.

**Рецидив (2 атака)**. Бластоз костного мозга после курса химиотерапии 5-15% не является критерием рецидива. Это может быть проявление регенерации костномозгового кроветворения. В этих случаях пункцию повторяют через 3-4 недели и при повторном обнаружении такого % бластов констатируют рецидив. Обнаружение бластов в периферической крови основание для установление диагноза рецидива сразу. Выделяют **ранний рецидив** – рецидив в пределах 6 мес от начала ХТ, и **поздний рецидив** - после 2-х лет ремиссии. Рецидив может быть как костномозговой, так и экстрамедуллярный: нейролейкоз, инфильтрация яичек и яичников, саркомное разрастание бластных клеток. При костномозговом рецидиве дальнейшую терапию проводят по тем же этапам, что и в 1 атаку, но с применением цитостатиков резерва или высокодозной ХТ. При экстрамедуллярном рецидиве проводят воздействие на очаг лейкемического роста (эндолюмбальная химиотерапия, облучение).

8. ВОЗ классификация лимфоидных опухолей.

ВОЗ классификация лимфоидных опухолей (1999-2000 г) предполагает их первичное разделение их на В и Т-клеточные, болезнь Ходжкина и посттрансплантационные лимфоидные заболевания.

В свою очередь В и Т-клеточные опухоли подразделяют на опухоли из клеток предшественников и зрелоклеточные (периферические) опухоли. Субстратом первых являются опухолевые бласты, аналогичные бластным клеткам родоначальникам специфических рядов дифференцировки В и Т лимфоцитов. Субстратом вторых – опухолевые клетки, аналогичные созревающим и зрелым клеткам, а также иммунобластам антиген зависимого этапа дифференцировки В и Т-лимфоцитов.

# В-клеточные опухоли:

I. Из предшественников В-клеток:

1. В-лимфобластный лейкоз/лимфома.

II. Зрелые (периферические) В-клеточные опухоли:

1. В-ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов

2. В-пролимфоцитарный лейкоз

3. Лимфоплазмоцитарная лимфома

4. В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки (с/без ворсинчатыми лимфоцитами)

5. Волосатоклеточный лейкоз

6. Плазмоцитарная миелома/плазмофитома

7. Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-тип)

8. Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (с/без моноцитоидными клетками)

9. Фолликулярная лимфома

10. Лимфома из клеток мантийной зоны

11. Диффузная В-крупноклеточная лимфома

12. Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

13. Первичная лимфома серозных полостей

14. Лимфома Бёркита/лейкоз Бёркита.

# Т- и НK-клеточные опухоли.

I. Опухоли из предшественников Т-клеток:

Т-лимфобластный лейкоз/лимфома.

II. Зрелые (периферические) Т-клеточные опухоли:

1. Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

2. Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз.

3. Агрессивный НK-клеточный лейкоз.

4. Т-клеточная лимфома / лейкоз взрослых.

5. Экстранодальная НK / Т-клеточная лимфома назальный тип.

6. Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией

7. Гепатолиенальная γδ Т- лимфома

8. Т-клеточная панникулоподобная -лимфома подкожной клетчатки

9. Грибовидный микоз/синдром Сезари

10. Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная с первичным поражением кожи.

11. Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная.

12. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

13. Анапластическая крупноклеточная лимфома Т/0-клеточный тип, с первичным системным поражением.

### Болезнь (лимфома) Ходжкина

1. Нодулярное лимфоцитарное преобладание болезни Ходжкина.

2. Классическая болезнь Ходжкина:

Варианты:

Нодулярный склероз 1 -и и 2-й градации.

Классическая болезнь Ходжкина с обилием лимфоцитов.

Смешанноклеточная.

Лимфоцитарное истощение.

**Посттрансплантационные лимфоидные заболевания (ПТЛЗ)**

1. Ранние лимфоидные поражения

Реактивная плазмоцитарная гиперплазия

. Подобные инфекционному мононуклеозу синдромы

2. ПТЛЗ полиморфные

Поликлональные (редко)

Моноклональные

3. ПТЛЗ мономорфные (соответственно классификации лимфом)

4. Прочие редкие типы: Ходжкин-подобные поражения (при терапии метотрексатом), плазмоцитома-подобные поражения.

**9. Острый лимфобластный лейкоз**

**(В-лимфобластный лейкоз/лимфома,**

**Т-лимфобластный лейкоз/лимфома)**

- клональные опухолевые заболевания лимфоидной ткани, субстратом которых являются бластные клетки аналоги В-лимфобласта или Т-лимфобласта – клеток предшественниц В- или Т-лимфопоэза. ОЛЛ с наибольшей частотой встречается у детей. В отличии от ОЛЛ взрослых, ОЛЛ у детей – заболевание с благоприятным прогнозом на излечение при условии адекватной ХТ.

Основные ***клинические проявления ОЛЛ,*** закономерности течения и тактика диагностики аналогичны таковым при ОМЛ. Отличительной чертой ОЛЛ является частое вовлечение ЦНС в патологический процесс – развитие нейролейкоза, и часто более выраженный, чем при ОМЛ, гиперпластический синдром с лимфоаденопатией, гепато- и спленомегалией. Инфильтрация лимфатических узлов средостения характерна для ОЛЛ Т-клеточного варианта.

Диагностика ОЛЛ предполагает обязательное проведение кроме цитохимических исследований, выявляющих отрицательные миелоидные маркеры, гранулярный (В-клетки) или отрицательный гликоген (Т-клетки), высокую активность кислой фосфатазы(Т-клетки), еще и иммунофенотипирование для определения иммунологического варианта ОЛЛ и цитогенетическое исследование. Иммунофенотипирование предполагает определение мембранных и цитоплазматических дифференцировочных клеточных антигенов (рецептов) с помощью моноклональных антител (CD – classer differentiation). Комплексное клинико-лабораторное обследование при ОЛЛ также предполагает еще и установление группы риска ОЛЛ.

Иммунологическая классификация ОЛЛ выделяет четыре варианта В-клеточного лейкоза и два варианта Т-клеточного лейкоза (табл.3). Варианты острого лимфобластного В-клеточного лейкоза: ранний пре-В-клеточный, В-клеточный общий (сommon), пре-В-клеточный, В-клеточный (зрелый). Варианты острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза: пре- Т-клеточный (ранний), Т-клеточный (зрелый).

Таблица 3. Иммунологическая характеристика, частота встречаемости, прогностическое начение и наиболее характерные цитогенетические аномалии ОЛЛ.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Название  варианта | | Иммунологичсский фенотип ОЛЛ | Частота встречаемости (%) | Прогноз | Цитогенетическая аномалия |
| Ранний пре-В | СD10-, CD19+, TdT+,CD20-, .CD22- ,Clg- ,Sig- | | 5-10 | Плохой\*\* | t(4: 11)\* |
| В-клеточный общий  (Common) | CD10+, CD19+, CD20+/-, CD22+/-, TdT+, CIg-, SIg-. | | 40-45 | Средний | t(9:22)\* |
| Пре-В-клеточный | CD10+, CD19+, CD20+/-, TdT+. CIg+, SIg-. | | 20 | ” | t(l: 19) |
| В-клеточный зрелый | CD10+/-, CD19+. CD20+, CD22+, SIg+, TdT-, CIg- | | 4-5 | Плохой\*\*\* | t(2: 8) |
| Пре-Т (ранний Т-клеточный | CD7+, cCD3+, CDI-, CD3-,  CD4-, CD8- | | 5-6 | ” | l4qll |
| Т-клеточный зрелый | CD1+, CD3+. CD4+, CD7+, CD8+ | | 20 | Хороший | 7q34 |

\* Прогноз значительно ухудшается при обнаружении указанных транслокаций вне зависимости от иммунофенотипа ОЛЛ.

\*\* При использовании высокодозной консолидации прогноз хороший

\*\*\* При использовании программ химиотерапии В-лимфосарком прогноз благоприятный

CD – кластеры дифференцировки, t – транслокация.

Таблица 4. Прогностические факторы ОЛЛ.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Симптомы** | **Благоприятный прогноз** | **Неблагоприятный прогноз** |
| \*Лейкоцитоз | < 10 х 10 9/л | > 50,0 х 10 9/л |
| Возраст | 3-7 лет | < 1, >10 лет |
| Пол | Женский | Мужской |
| Раса | Белая | Черная |
| Время достижения ремиссии | < 14 дней | > 28 дней |
| Лимфоаденопания, гепатоспленомегалия | Отсутствует | Имеет место |
| Медиастинальная лимфоаденопатия | отсутствует | Имеет место |
| \*Нейролейкоз | отсутствует | Имеет место |
| Морфологические критерии FAB | L1 | L2, L3 |
| Гемоглобин | < 70 г/л | > 100 г/л |
| Тромбоциты | > 100,0 х 10 9/л | < 30,0 х 10 9/л |
| Сывороточные иммуноглобулины | нормальные | Снижены |
| \*Иммунофенотип | Ранний пре-В |  |
| \*Цитогенетические маркеры | Гипердиплоидия  6q- | Псевдодиплоидия  t(9;22)  t(8;14)  t(4;11)  t(14q+) |
| \*Лактатдегидрогеназа | нормальная | Повышена |

\* - наиболее значимые критерии неблагоприятного прогноза.

***Лечение ОЛЛ.*** ХТ ОЛЛ и ОМЛ принципиально различна, но этапы терапии, характер сопроводительного лечения одни и те же. Основные отличие ХТ ОЛЛ заключается, во-первых, в тактике проведения ХТ и в используемых препаратах, во-вторых, в том, что при ОЛЛ обязательно проведение профилактики/лечения нейролейкоза.

ХТ при ОЛЛ носит постоянный, а не курсовой характер. Тактика терапии зависит от группы риска ОЛЛ: «стандартный» или «высокий».

К неблагоприятным факторам риска, влияющим на достижение ремиссии и продолжительность безрецидивной выживаемости, относят: '

1. Возраст больных старше 35 лет.

2. Ранний пре-В вариант ОЛЛ, билинейный ОЛЛ (бифенотипический, гибридный), зрелый-В- ОЛЛ.

3. Обнаружение Рh-хромосомы.

4. Исходный уровень лейкоцитов более 30x10 9/л.

5. Отсутствие ремиссии на 28-й день терапии.

Группа "стандартного риска" составляют больные, не имеющие ни одного неблагоприятного прогностического фактора. Больные старше 50 лет, имеющие факторы риска, лечатся по протоколу стандартного риска. Наличие хотя бы одного из неблагоприятных факторов относит пациента пациентов в группу "высокого риска".

В лечении взрослых пациентов с ОЛЛ в нашей стране наиболее широко применяют протокол «немецкой» группы (О.Ноеlzег et а1.,1988).

**Индукция ремиссии** состоит из 8-недельной "двухфазной" программы: 1 фаза включает 4 препарата: винкристин, преднизолон, L-аспарагиназу, рубомицин, назначаемые в течение 4 недель (28 дней); 2 фаза продолжается также 4 недели состоит их применения циклофосфан, циторабин, 6-меркаптопурин.

Постремиссионная терапия включает в себя этапы: консолидации, реиндукции и терапию поддерживания.

**Раннюю консолидацию** проводят через 4 недели после завершения индукции 5-дневным курсом терапии циторабином и вепезидом. Поддерживающая терапия в перерыве между курсами ранней консолидации включает 6-меркаптопурин в дозе 60 мг/м2 внутрь ежедневно.

Через 3 недели после окончания ранней консолидации начинают **реиндукционную терапию**, состоящая из двух фаз близких к терапии индукции ремиссии.

**Позднюю консолидацию** проводят через 4 недели после завершения реиндукции, двумя курса, аналогичные описанным выше для проведения этапа ранней консолидации. В перерывах между всеми курсами (реиндукция, поздняя консолидация) принимается ежедневно 6-меркаптопурин в дозе 60 мг/м2 внутрь.

**Постоянная поддерживающая терапия** включает два препарата 6-меркаптопурин и, метотрексат начинается через 3 - 4 недели после последнего курса поздней консолидации (на 34-40-й неделе от начала индукции) и осуществляется в течение 2 лет.

Терапия поддерживания прерывается курсами 6-недельной **реиндукции**, проводимыми с интервалом в 3 месяца в течение 2 лет (минимум 6 курсов). Первый реиндукционный курс на фоне 2-препаратной поддерживающей терапии начинается через 3 месяца после последнего курса поздней консолидации.

Стернальные пункции производят в первый год лечения через 28 дней терапии, по завершению индукции ремиссии, перед каждым курсом консолидации, реиндукции, а затем 1 раз в 3 месяца при контрольных обследованиях.

Длительность терапии после получения ремиссии составляет приблизительно 3 года.

**Индукционная терапия больных группы «высокого риска»** осуществляется по 8-недельной программе "немецкого" протокола. А далее терапию интенсифицируют. Первый вариант: на этапах консолидации и поддерживающей терапии используют программы более интенсивной ХТ: RACOP

• рубомицин 45 мг/м2 в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни;

• цитозар 100 мг/м2 в/в 2 раза в день, 1-7-й дни;

• циклофосфан 400 мг/м2 в/в в 1-7-й дни;

• винкристин 1,4 мг/м2 в/в в 1-й и 7-й дни.

В дальнейшем проводят терапию в полном соответствии с программой лечения для группы стандартного риска: 6-недельная реиндукция, 2 курса поздней консолидации цитозаром и вепезидом, двухлетняя постоянная поддерживающая терапия 6-меркаптопурином и метотрексатом, прерываемая курсами 6-недельной реиндкуции, проводимыми с интервалом в 3 месяца.

Второй вариант (О.Ное1zег et аl, 1992): через месяц после окончания индукции - на 13-й неделе от начала терапии - проводят курс высокодозной химиотерапии циторабином в комбинации с митоксантроном.

Третий вариант (О.Ноеlzer еt аl, 1992): на 13-й, 15-й и 17-й неделях от начала терапии (через месяц после окончания индукции) проводят курсы высокодозной терапии метотрексатом в комбинации с L-аспарагиназой:

***Профилактика нейролейкоза*** – обязательный компонент терапии ОЛЛ. В момент диагностики острого лейкоза всем больным, независимо от возраста, проводят диагностическую люмбальную пункцию, во время которой вводят метотрексат в дозе 15 мг. При нормальном составе спинномозговой жидкости: цитоз не более 10 клеток в мм3, нет бластных клеток - основной этап профилактики нейролейкоза осуществляют в первую фазу индукции (5 люмбальных пункций с введением 3 препаратов 1 раз в неделю): метотрексат 15 мг, цитозар 30 мг, преднизолон 30 мг или дексаметазон 4 мг. Препараты вводят в разных шприцах. Общий объем вводимой жидкости составляет 10 - 12 мл. Для разведения используется дистиллированная вода. Объем спинномозговой жидкости, который берут для исследования, составляет 1/2 от объема вводимых препаратов. Этот этап заканчивается в начале второй фазы индукции.

Следующие люмбальные пункции проводят перед каждым курсом консолидации, перед реиндукцией, а затем 1 раз в 3 месяца на протяжении всего периода терапии.

Альтернативный вариант профилактики нейролейкемии после завершения программы индукции ремиссии - облучение головы в дозе 24 Гр за 15 - 18 сеансов (по 1.5 Гр каждый) с обоих латеральных полей. Этот вариант профилактики наиболее приемлем для больных старше 50 лет и в случае осложнений или плохой переносимости люмбальных пункций. При этом первая люмбальная пункция с введением метотрексата не исключается. Потом еще вводят 4 дозы метотрексата по 15 мг эндолюмбально: либо параллельно облучению 3 раза в дни, свободные от облучения, и 1 раз - через 6 часов после облучения; либо на фоне второй фазы индукционной терапии 1 раз в неделю (в 31-й, 38-й, 45-й и 52-й дни). В дальнейшем желательно 1 раз в три месяца до окончания терапии продолжить введение 15 мг метотрексата интратекально.

10. В-клеточный хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов.

Это опухолевое заболевание морфологически зрелых, но иммунологически менее зрелых

лимфоцитов, чаще типа «малых» лимфоцитов с В-клеточной дифференцировкой, проявляющееся прогрессирующим накоплением этих клеток в крови, костном мозге и в лимфоидной ткани. На сегодняшний день это неизлечимое заболевание. 5-летняя выживаемость составляет 60%, но во многом зависит от стадии заболевания на момент его диагностики. ХЛЛ наиболее часто встречающаяся форма опухолевых заболеваний кроветворной ткани и составляет приблизительно около 30 % среди всех лейкозов в Европе и США. Болеют чаще мужчин, чем женщины, как правило, после 40 лет. Около 70% больных заболевают в возрасте между 50 и 70 годами, средний возраст к началу заболевания составляет 55 лет и только менее 10% заболевают в возрасте до 40 лет, хотя некоторые авторы отмечают, что в последние годы возникновение ХЛЛ у лиц моложе 35 лет больше не является исключительной редкостью. Убедительных данных о влиянии факторов окружающей среды на риск развития ХЛЛ нет. Это единственный лейкоз взрослых, при котором не доказана связь с ионизирующей радиацией, приемом лекарственных средств или химикатов. Наследственные факторы вносят решающий вклад в развитие ХЛЛ.

***Клинические проявления.***

1. *Гиперпластический синдром или синдром лейкемической пролиферации.* Его характеризуют:
   * абсолютный лимфоцитоз в анализе периферической крови больше 5,0 х 10 9/л,
   * лимфоаденопатия - увеличение периферических и висцеральных лимфатических узлов. Они плотно эластической консистенции, безболезненные, смещаемые, не спаянные с окружающими тканями, размерами от 0,5-1 см до 3-5 см и более, иногда в виде пакетов, определяемых визуально.
   * увеличение селезенки и/или печени от минимального до значительных размеров. Это не самый характерный признак ХЛЛ, но он свидетельствует о продвинутой стадии болезни.
   * увеличение количества лимфоцитов в костном мозге по данным цитологического и гистологического исследования (лимфоцитов больше 30% при нормальной или повышенной клеточности пунктата, диффузная пролиферация лимфоцитов по трепанату).
   * в поздних стадиях болезни могут быть экстрамедуллярные поражения плевры с развитием экссудативного плеврита, поражения кожи с самыми различными проявлениями (эритродермическая инфильтрация с кожным зудом, уртикарные высыпая, изменения по типу пузырчатки).

Значительное увеличение висцеральных лимфатических узлов, селезенки, печени может вызвать самые разнообразные нарушения функции внутренних органов, обусловленные их сдавлением.

1. *Синдром опухолевой интоксикации* проявляется ночными потами, слабостью, снижением аппетита, похуданием.
2. *Иммунодефицитный синдром* обусловлен прежде всего глубокими нарушениями гуморального иммунитета в виде:

* гипоиммуноглобулинемии, проявляющаяся в клинике частыми простудными заболеваниями, инфекцией мочевыводящих путей, наклонностью к длительному незаживлению кожных ран, появлением опоясывающего лишая и других проявлений герпетической инфекции, наклонностью к вторичным опухолям.
* Аутоиммунных осложнений: аутоиммунные гемолитическая анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения.

1. В продвинутых стадиях болезни может иметь место анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, обусловленные лимфоидной метаплазии костного мозга.

Прогрессирование заболевания проявляется в неконтролируемом росте опухолевой массы и более злокачественном перерождении морфологического субстрата. Однако чаще больные не доживают до этого момента, погибая от инфекционных осложнений

#### *Классификация ХЛЛ.* Классификация ХЛЛ предполагает прежде всего выделение стадии заболевания. Существуют две современные системы стадирования ХЛЛ. Одна из них предложена впервые в 1975 г. Rai (табл.5) и используется преимущественно в США, другая опубликована в 1981 г. Binet (табл. 6) и получила основное распространение в Европе. В основу обеих положен единый принцип: учет массы опухоли и наличие или отсутствие угнетения здоровых ростков кроветворения. Наиболее жизнеспособной оказалась система стадирования по Rai.

Таблица 5. Стадии ХЛЛ по Rai.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ста**  **дия** | **Категория**  **риска** | Критерии | **Медиана**  Выживаемости  **(годы)** |
| 0 | низкая | абсолютный лимфоцитоз\* | >10 |
| I | промежуточная | абсолютный лимфоцитоз, лимфоаденопатия | >8 |
| II | промежуточная | абсолютный лимфоцитоз, спленомегалия, +/- лимфоаденопатия | 6 |
| III | высокая | абсолютный лимфоцитоз, анемия\*\*, +/- лимфоаденопатия или спленомегалия | 2 |
| IY | высокая | абсолютный лимфоцитоз, тромбоцитопения\*\*\*, +/- анемии, +/- спленомегалия, +/-лимфоаденопатия. | 2 |

\*абсолютный лимфоцитоз – лимфоцитов больше 5,0х10 9/л в течение 4-х недель,

\*\*анемия – гемоглобин меньше 110 г/л, не связанный с аутоиммунным гемолизом,

\*\*\*тромбоцитопения - тромбоцитов меньше 100,0 х109/л, не связанная с аутоиммунным тромбоцитолизом.

Таблица 6. Стадии ХЛЛ по Binet.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стадия** | **Показатели крови** | **Зоны**  **поражения \*** | **Медиана выживаемости (лет)** |
| А | Гемоглобин >100 г/л, тромбоцитов >100 х10 9/л | <3 | >10 |
| В | Гемоглобин >100 г/л, тромбоцитов >100 х10 9/л | >3 | 7 |
| С | Гемоглобин <100 г/л или тромбоцитов <100 х10 9/л | любое | 2 |

\* зоны поражения включают: голова, шея, аксиллярные и паховые области, увеличение селезенки, печени.

***.Диагностические критерии ХЛЛ:***

* абсолютной лимфоцитоз в периферической крови больше 5,0х10 9/л со зрелоклеточной морфологией лимфоцитов.
* иммунофенотип лимфоцитов крови, отличающийся следующими характеристиками:
  1. преобладание В-клеток. На поверхностной мембране лимфоцитов выявляют дифференцировочные В-клеточные антигены: CD19+, CD20+, CD23+, при наличие CD5+(Т-клеточный антиген) и отсутствии других пан-Т-клеточных маркеров.
  2. моноклональность по отношении к экспрессии κ или λ легких цепей иммуноглобулинов,
  3. низкая плотность экспрессии поверхностных иммуноглобулинов (sIg).
* Исследование костного мозга, если два вышеуказанных критерия получены можно не проводить. Оно необходимо, когда абсолютный лимфоцитоз относительно низок, меньше 5,0х10 9/л. В пунктате косного мозга должно быть не менее 30% лимфоцитов при его нормальной или повышенной клеточности. Гистологическое исследование костного мозга при трепанобиопсии обеспечивает прогностически полезной информацией. Так диффузный тип инфильтрации коррелирует с быстро прогрессирующим течением болезни, узловой или интерстициальный (не диффузный) тип сочетается с лучшим прогнозом.

#### *Лечение.* Вследствие того, что ХЛЛ – это болезнь в основном неизлечимая, наблюдается у пожилых больных и часто прогрессирует медленно, в терапии, как правило, используют консервативную тактику ведения больных, направленную на устранение декомпенсирующих симптомов инфекционных, геморрагических или иммунологических осложнений и продление жизни больного. У лиц молодого возраста при наличии факторов неблагоприятного прогноза выживаемости оправдан поиск и применение различных экспериментальных методов лечения.

**1. Противоопухолевая химиотерапия** в ранних и не осложненных стадиях болезни (Rai 0,I, Binet A), как правило, не требуется и не проводится. Установлено, что продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ, диагностированном в ранних стадиях, совпадает с таковой у здоровых лиц в таком же возрасте. Показано, что при раннем начале терапии несколько замедляется прогрессирование болезни (нарастание опухолевой массы), но при этом не происходит улучшения выживаемости больных. Есть наблюдения, что постоянная ранняя терапия хлорбутином наоборот ассоциирована с короткой выживаемостью из-за высокой частоты эпителиальных раков.

Montserrat и Rozman (1994) сформулировали показания к началу цитостатической

терапии ХЛЛ. Ими являются:

1) наличие общих симптомов (усталость, потливость, снижение массы тела);

2) анемия или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга

3) аутоиммунная анемия или тромбоцитопения;

4) массивная лимфоаденопатия или спленомегалия, создающая компрессионные проблемы;

5) большое число лимфоцитов в крови (более 150,0х10 9/л);

6) удвоение абсолютного числа лимфоцитов в крови менее чем за 12 мес;

7) увеличенная подверженность бактериальным инфекциям;

8) увеличение лимфоцитов в миелограмме более 80%;

9) наличие комплексных хромосомных аберраций;

10) продвинутая стадия болезни: С по Binet, III—IV по Rai.

Наибольшее распространение в химиотерапии ХЛЛ получили **алкилирующие агенты***.*

**Хлорамбуцил** (**хлорбутин, лейкеран**) используется в качестве первой линии терапии ХЛЛ. Препарат известен еще с 1955 г. Существуют два возможных стандартных варианта его применения :

* Постоянная терапия в виде ежедневного приема препарата в дозе 6-8 мг внутрь (0,1 мг/кг)
* Пульсовая или интермиттирующая терапия. Препарат принимают 1 раз в 2, 3, 4 недели в дозе по 0,4-0,8 мг/кг массы тела внутрь всю дозу дробно в течение 1 часа.

Эффективность постоянного и интермитирующего приема хлорбутина схожая, но последний вызываем меньшую миелосупрессию. Максимально переносимая доза составляет 1,8 мг/кг в день.

Лечение проводят все время пока пациент отвечает на терапию, но не менее 8-12 мес. Ответ на терапию обычно наблюдают у 40-70%, но полные ремиссии редки. В случае достижения ответа лечение можно прекратить и начать вновь после появления признаков прогрессирования. При этом результаты терапии, как правило, хуже. Альтернативой является не прекращать лечение, а увеличивать интервал между приемами хлорбутина при пульсовой интермитирующей терапии до 2-3-х месяцев и/или снижать дозу препарата, т. е. фактически осуществлять поддерживающую терапию. В целом роль поддерживающей терапии в настоящее время интенсивно изучают. Но выводы об улучшении выживаемости больных на фоне поддерживающей терапии, основанные на контролируемых клинических испытаниях, пока не сделаны.

Подключение к терапии хлорбутином преднизолона не улучшает результатов терапии, хотя может положительно влиять на скорость уменьшения опухолевых инфильтратов лимфатических узлов. При этом возможно усиление иммунодефицита. В целом роль преднизолона в лечении ХЛЛ в настоящее время целесообразно ограничить лечением аутоиммунных осложнений.

**Циклофосфан –** другой алкилирующий агентприменяют в терапевтической дозе 1-2 мг/кг в день внутрь или 200 – 400 мг парентерально ежедневно/через день/ 2 раза в неделю до получения суммарной дозы 8 г.

**Комбинированная полихимиотерапия** (ПХТ) на базе алкилирующих препаратов прежде всего циклофосфана. Наиболее часто используются схемы **COP** (циклофосфана, винкристина и преднизолона), **CHOP** (циклофосфан, винкристин, преднизолон и адрибластин) и **CAP** (циклофосфан, адрибластин и преднизолон). ПХТ не улучшают выживаемость больных по сравнению с таковой при терапии хлорбутином.

**Аналоги пуриновых оснований.** В настоящее время можно считать доказаннымпреимущество эффективности флюдарабина по сравнению с хлорамбуцилом. Традиционная программа применения флюдарабина предполагает назначение по 25 мг/м2 5 дней подряд каждые 28 дней. Вариантом является назначение в дозе 30 мг/м2 4 дня подряд. Первый режим применяется чаще. Препарат вводится внутривенно одномоментно или капельно в течение 30 мин.

**2. Лечение цитопении вследствие иммунных механизмов или гиперспленизма.** При аутоиммунных гемолитической анемии и тромбоцитопении назначают преднизолон в дозе 1-2, 0 мг на кг массы тела (50-100 мг). При гемолитической анемии дополнительно включают фолиевую кислоту в дозе 5 мг/день внутрь. При отсутствии эффекта через 4-6 недель включают цитостатики, а преднизолон быстро отменяют. При красноклеточной аплазии (аутоиммунное подавление эритроидного ростка костного мозга) может быть эффективен циклоспорин А в начальная доза 10 мг/кг внутрь в течение 10-14 дней, потом снижение дозы до 5-3 мг/кг. Другими более редко применяемыми методами являются лечение высокими дозами внутривенного иммуноглобулина, облучение селезенки, спленэктомия.

**3. Лечение гипогаммаглобулинемии с инфекционными осложнениями.** В этой ситуации эффективно применяют высокие дозы внутривенного иммуноглобулина (ВИГ)(400 мг на 1 кг м. т. внутривенно капельно 1 раз в 3 недели). Он эффективно предотвращает инфекционные осложнения, но практически не влияет на выживаемость. В качестве варианта использования применяют ВИГ в более низких дозах: 250 мг на 1 кг м.т. 1 раз в 4 нед или 10 г 1 раз в 3 нед. По показаниям проводится терапия антибиотиками широкого спектра действия.

***Критерии клинического ответа на терапию ХЛЛ.***

Рабочая группа по изучению ХЛЛ Национального института рака (США) выделила следующие возможные результаты терапии.

**Полная ремиссии (ПР).** При этом**:**

А. Нет симптомов интоксикации, гепатоспленомегалии или лимфоаденопатии, содержание гемоглобина больше 100 г/л, нейтрофилов больше 1,5 х 10 9/л, тромбоцитов больше 100,0 х10 9/л.

В. Длительность достигнутого состояния не менее 2-х мес. Подтверждение ремиссии при исследование пунктата и биоптата костного мозга (нормоклеточный костный мозг, содержание лимфоцитов меньше 30%).

**Частичная ремиссия (ЧР).** Для нее характерны**:**

А. Снижение на 50% лимфоцитов в периферической крови, лимфоаденопатии, спленомегалии (или гепатомегалии).

В. Длительность достигнутого состояния не менее 2-х мес при содержании гемоглобина в крови больше 100 г/л или повышении его на 50% от исходного, количества нейтрофилов больше 1,5 х 10 9/л или повышении их на 50% от исходного, тромбоцитов больше 100,0 х10 9/л или повышении их на 50% от исходного.

**Прогрессирование болезни (ПБ).** Критериями являются 50% увеличение массы лимфатических узлов, печени и/или селезенки, увеличение количества лимфоцитов крови, начиная от 5,0 х 10 9/л или трансформация ХЛЛ в более агрессивную гистологическую форму.

**Стабилизация болезни** признается тогда, когда у пациентов нет признаков полной или частичной ремиссии или прогрессирования болезни.

11. Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) - хроническое лимфопролиферативное заболевание с опухолевой пролиферацией в костном мозге, как зрелых, так и не зрелых плазмоцитов. По часто встречаемости занимает второе место после ХЛЛ. ММ чаще болеют мужчины, старше 40 лет (4,7 на 100 000), чем женщины (3,9 на 100 000). В качестве возможных этиологических факторов заболевания называют ионизирующую радиацию, инсектициды.

***Клинические проявления*** заболевания обусловлены избыточным накоплением в организме плазматических клеток и эффектами их жизнедеятельности. Опухолевые плазматические клетки продуцируют в больших количествах моноклональный иммуноглобулин – белок, который может быть выявлен в сыворотке крови (парапротеин или М-градиент) и/или в моче (легкие цепи иммуноглобулина или белок Бенса Джонса). Гиперпротеинемия является одним из факторов поражения почек с развитием парапротеинемической почки.

При ММ имеет место высокая активность остеокластов - клеток, вызывающих резорбцию костной ткани. Она поддерживается цитокинами, продуцируемыми опухолевыми плазмоцитами. Это приводит к возникновению множественных очагов деструкции костей (при диффузно-очаговой форме) или одного очага (при солитарной миеломе), часто выявляемого при развитии патологического перелома.

В клинической картине ММ могут иметь место следующие клинические синдромы:

1. *Моноклональная гаммапатия.* Ее характеризуют повышение общего белка сыворотки крови, наличие парапротеина на протеинограмме, многократное повышение одного из видов иммуноглобулинов (чаще IgG), протеинурия за счет легких цепей иммуноглобулинов или белка Бенс-Джонса, повышение СОЭ до 60 мм/ч и выше, снижение концентрации нормальных Ig (синдром недостаточности антител).

2. *Гиперпластический синдром или синдром лейкемической пролиферации.* При этом имеет место увеличение количества плазмоцитов в костном мозге по данным цитологического (больше 15% в миелограмме) и гистологического исследования. В отдельных случаях наблюдают гепато и/или спленомегалию. В терминальных стадиях опухолевые инфильтраты из плазмотических клеток можно наблюдать практически во всех органах.

3. *Синдром деструкции костной ткани* характеризуют боли в костях, повышения концентрации кальция в крови, одиночный (солитарный) или множественные очаги деструкции в плоских костях. Возможен и диффузный остеопороз.

4. *Миеломная нефропатия (парапротеинемическая почка)*. Ее отличают упорная протеинурия и постепенно развивающаяся почечная недостаточность. В отдельных случаях клиника напоминает нефротический синдром (отеки, гипопротеинемия, гиперпротеинурия, гиперхолестеринемия).

5. *Панцитопения или 1,2-ростковая цитопения в периферической крови.* Часто заболевание диагностируют в продвинутых стадиях, когда есть депрессия нормального кроветворения (анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения). В периферической крови плазматические клетки при этом могут не обнаруживаться.

6.*Синдром повышенной вязкости крови* в следствие моноклональной гаммапатии. Его характеризуют кровоточивость слизистых оболочек, кровоизлияния в сетчатку глаз, нарушение периферического кровотока. В последнем случае в клинике развивается синдрома Рейно, возможны трофические язвы и гангрены дистальных отделов конечностей за счет гиперпротеинемии ( больше 130 г/л) и парапротеинемии.

***Диагностические критерии патологических состояний с моноклональной гаммапатий по Durie и Salmon:***

**Множественная миелома.**

Большие критерии:

* + - 1. Плазматическая инфильтрация костного мозга по данным трепанобиопсии.
      2. Увеличение плазматических клеток в миелограмме более 35%.
      3. Моноклональный иммуноглобулин по данным электрофореза сыворотки крови: IgG> 35 г/л, IgA>20 г/л, выявление легких цепей иммуноглобудинов по данным элетрофореза мочи > 1,0 г/в суточном объеме мочи при отсутствии признаком амилоидоза.

Малые критерии:

Плазматические клетки в костном мозге составляют 10-30%.

Наличие моноклонального иммуноглобулина по данным электрофореза сыворотки крови, но меньшего количества.

Обнаружение очагов остеолизиса.

Уровень иммуноглобулинов не выше IgМ - 0,5 г/л, IgA - 1 г/л или IgG - 6г/л.

Диагноз ММ устанавливают при наличии 1 большого и 1 или 2 малых критериев (1+1 или 1+2).

**Индолентная (медленно прогрессирующая) миелома (ИММ).** Ее диагностируют, если:

1. Отсутствуют или не больше 3 очагов остеолиза без компрессионных переломов.

2. Уровень парапротеина IgG < 70 г/л, IgA< 50 г/л.

3. Нет выраженных осложнений: индекс Карновского (индекс соматического состояния больного, см приложение) >70%, гемоглобин > 100 г/л, нормальный уровень содержания кальция в сыворотке, нормальный уровень креатинина, нет инфекционных осложнений.

**Тлеющая миелома (ТММ)**. Диагностируется в тех случаях, когда**:**

1. Нет выявляемых очагов остеолиза.

2. Количество плазматических клеток в костном мозге 10-30%

**Моноклональная гаммопатия** звучит как самостоятельный диагноз, если:

1. Уровень парапротеина IgG < или 35 г/л, IgA< 20 г/л, белок Бенс-Джонса < 1,0 г/в суточной моче.

2. Плазматических клеток в костном мозге меньше 10%.

3. Нет остеолиза.

4. Нет симптомов типичных осложнений.

***Стадии ММ по Durie и Salmon (1975 г)***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадия | Критерии | Объем опухолевых клеток х 10 12/м2  (=приблизительно 1 кг) |
| I | Гемоглобин > 100 г/л  Нормальный уровень кальция сыворотки крови  Нормальная структура костной ткани (0 степень)\* или солитарная плазмоцитома  Низкий уровень М-градиента:  IgG < 50 г/л  IgA < 30 г/л  легкие цепи Ig в моче< 4 г/в суточной моче | < 0,6 |
| II | Промежуточные значения между критериями I и III стадий | 0,6-1,2 |
| III | Один или более из признаков:  Гемоглобин < 85 г/л  Уровень кальция сыворотки крови превышающий норму  Выраженные лизис костной ткани (3 степень)  Высокий уровень М-градиента:  IgG > 70 г/л  IgA > 50 г/л  легкие цепи Ig в моче< 12 г/в суточной моче | > 1,2 |
| Субклассификация:  А – без признаков ХПН  Б – с признаками ХПН | | |

\*- Шкала степеней повреждения костной ткани:

0 – нормальная структура костной ткани,

1 – остеопороз,

2.– очаги костного лизиса,

3 – выраженная костная деструкция и большие переломы.

***Лечение*** ***ММ***. Основу терапии ММ составляет химиотерапия. Различают традиционную ХТ, высокодозную ХТ с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток или аллогенной трансплантацией костного мозга, отдельно выделяют лечение по программе VAD.

Традиционная ХТ предполагает использование прежде всего алкилирующих агентов циклофосфана и мелфолана (алкерана). Наиболее распространенные программы следующие:

1. МР – мелфолан (алкеран) и преднизолон:

М – 9 мг/м2 (или 0,25 мг/кг) в день 1-4 день внутрь за 1 час до завтрака

Р – 100 мг/день 1-4 день во время завтрака.

2. СР - циклофосфан и преднизолон:

(А) Высокие дозы циклофосфана и преднизолона:

С – 1,0 г/м2 в/в 1 день или 0,25 г/м2 внутрь 1 раз утром 1-4 день каждые 3 недели

Р – 100 мг/день во время завтрака 1-4 день внутрь каждые 3 недели.

(Б) Низкие дозы циклофосфана и преднизолона:

С – 300 мг/м2 в/в или внутрь 1 раз в неделю

Р – 100 мг внутрь во время завтрака.

(С) Низкие дозы циклофосфана при ежедневном приеме:

С – 60 – 150 мг/м2/день.

3. VAD:

Винкристин 0,4 мг/день в/в капельно в течение суток 1-4 день

Доксорубицин 9 мг/м2 в/в капельно в течение суток 1-4 день

Дексаметазон 40 мг/день в/в или внутрь 1-4, 9-12, 17-20 дни.

Курсы повторяют каждые 4 недели, или с возможным 14 дневным интервалом. Всего 4-6 курсов.

Кроме ХТ лечение ММ предполагает коррекцию типичных осложнений заболевания: гипервискозного синдрома (плазмоферез, дезагреганты), остеолиза (препараты, способствующие подавления активности остеокластов: бифосфонаты, миокальцик), почечной недостаточности (гемодиализ), инфекционных осложнений (антибактериальная терапия), анемии (трансфузии эритромассы).

12. Волосатоклеточный лейкоз.

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) - это хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием в периферической крови и костном мозге «волосатых» лимфоцитов, панцитопенией и спленомегалией различной степени. «Волосатые клетки» - лимфоциты, имеющие множественные выросты цитоплазмы, напоминающие волоски. Это относительно редкое заболевание впервые описано Bouroncle в 1958 году. Частота ВКЛ составляет 2% от всех лейкозов, чаще болеют мужчин (2,6 на 1000000), чем женщины (0,6 на 1000000). Средний возраст заболевших составляет 50-55 лет.

***Клинические проявления.*** К наиболее характерным клиническим симптомам заболевания относятся: панцитопения и спленомегалия. Кроме это с различной частотой у больных встречаются: слабость, утомляемость, лихорадка, ночные поты, снижение аппетит, потеря веса, инфекционные осложнения, геморрагии, боли в животе, гепатомегалия. Лимфоаденопатия с вовлечение периферических лимфатических узлов имеет место у четверти больных, реже встречается абдоминальная и еще реже медиастинальная лимфоаденопатия. Большинство инфекций у больных ВКЛ вызываются обычными граммположительными кокками и граммотрицательными палочками. Есть данные, что больные ВКЛ имеют особую предрасположенность к инфекциям, вызванным атипичными микобактериями. Средняя выживаемость больных с не леченным ВКЛ составляет около 5 лет.

***Диагностические критерии ВКЛ:***

1. Панцитопения: с содержанием гемоглобина меньше 85 г/л, тромбоцитов меньше 50,0 х 10 9/л, нейтрофилов меньше 0,5 х 10 9/л.

2. Спленомегалия.

3. «Волосатые» лимфоциты - мононуклеары с большим количеством бледной цитоплазмы, имеющей множественные выступы (псевдоподии или микроворсинки), которые и создают этим клеткам внешность волосатых.

4. Характерный иммунологический фенотип (см. таблицу 7).

5. Высокая активность кислой фосфатазы в лимфоцитах, устойчивая к ингибиции виннокислым натрием.

***Лечение*** не проводят, если нет инфекционных осложнений или клинически значимой цитопении (Нв не меньше 110 г/л, тромбоциты не меньше 100,0 х 10 9/л, нейтрофилы меньше 1,0 х 10 9/л) или спленомегалии. Больной должен находиться под наблюдением.

Длительное время терапией выбора считали **спленэктомию**. Она в 98% случаев приводила к улучшению анализа крови за счет прекращения секвестрации крови в селезенке и снижения объема плазмы. Однако у большинства больных в течение года после спленэктомии развивалась нарастающая панцитопения за счет прогрессирующей инфильтрации костного мозга. В таких случаях назначали **хлорбутин** 4 мг сут или ПХТ с циклофосфаном и/или циторабином. Спленэктомия также приводила к тому, что у больных в течение длительного времени был повышен риск рецидивирующих гнойных инфекций.

В настоящее время спленэктомия почти не проводится, поскольку разработано несколько высокоэффективных режимов медикаментозной терапии с применением новых лекарственных средств. К ним в первую очередь относятся препараты IFN-α (Интрон А, Роферон, Реаферон) и цитостатики их группы аналогов нуклеозидов: пентостатин (2-деоксикоформицин), леустатин (2-хлородеоксиаденозина 2-CdA) и флюдарабин. Показаниями к спленэктомии остаются: разрыв селезенки, тяжелая тромбоцитопения с повышенным количеством мегакариоцитов в костном мозге.

Современная терапия ВКЛ предполагает использование одного из ниже перечисленных препаратов в виде курсовой терапии с целью достижения полной или частичной ремиссии заболевания.

**IFN-α** назначают по 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Частота ПР (нормализация анализа крови, < 5% волосатых клеток в костном мозге и отсутствие спленомегалии) 8%, ЧР -74%. На 1-2-ом году после отмены IFN-α может иметь место рецидив. В таких случаях терапию препаратом начинают вновь с высокой вероятностью достижения эффекта.

**Леустатин** применяют в виде внутривенной капельной 2-х часовой инфузии в дозе 0,1 мг/м2 в течение 5 дней. ПР может быть достигнута с частотой до 82% случаев, ЧР - 13%. Ремиссии долгосрочны. Но пока неясно перейдут ли эти долгосрочные ремиссии в излечение.

**Пентостатин** вводят в дозе 4 мг/м2 каждые 14 дней от 4-х до 15 введений, в среднем 8. ПР может быть достигнута в 60% случаев и ЧР - в 25%. Большинство полных ремиссий длительные.

Терапия препаратами леустатин и пентостатин пока не является общедоступной из-за высокой стоимости лечения.

13. Лимфомы.

Лимфомы (злокачественные лимфомы, неходжкинские лимфомы (НХЛ)) – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани костного мозга, лимфатических узлов, лимфоидных органов (селезенка, тимус), лимфоидной ткани нелимфоидных органов (желудочно-кишечный тракт, кожа, бронхолегочный аппарат и др.). В Российской Федерации лимфомы составляют 4,5% от всех злокачественных опухолей. В рамках ВОЗ классификации опухолей лимфоидной ткани (1999-2000) термин лимфома объединяет по крайней мере 15 разновидностей В–клеточных и 14 разновидностей Т-клеточных лимфом.

Дифференциация различных видов лимфом основана, как правило, не на клинических симптомах, а на определенных патоморфологических, иммунофенотипических и цитогенетических критериях. Но следует помнить о том, что отдельные разновидности лимфом такие, как ХЛЛ, ММ, ВКЛ, были хорошо изучены как самостоятельные заболевания до создание ВОЗ классификации опухолей лимфоидной ткани, и поэтому они частично сохраняют свои исторические названия и в ее рамках. Эти заболевания имеют весьма характерную клиническую симптоматику, особенности течения, ответа на ХТ, что выделяет их из общей массы лимфом.

Частота отдельных форм лимфом неоднородна. Основная часть лимфом (около 85%) приходится на В-клеточные опухоли. К наиболее частым вариантам В-клеточных лимфом относятся диффузная крупноклеточная лимфома (около 30% ), фолликулярная лимфома (около 22%), экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (около 8%). Из Т-клеточных лимфом наиболее часто (до 7%) встречается периферическая Т-клеточная лимфома.

***Классификация по стадиям.***

В зависимости от распространенности процесса лимфомы разделяют по стадиям в соответствии с классификацией, принятой в 1977 г. в Энн Арборе (Ann Arbor) (США). Выделяют I, II, III, IY стадии болезни, **А** - без симптомов интоксикации, **В** - с симптомами интоксикации в виде:

* необъяснимой потери веса более, чем на 10% за 6 мес до установления диагноза,
* необъяснимой лихорадки выше 38 гр С,
* проливных ночных потов.

**I стадия.** Критериями ее являются поражение одной группы лимфатических узлов или отдельного экстранодального участка или органа (IE).

"Е" - обозначает наличие экстранодального участка поражения, отделенного, но рядом лежащего с основным лимфоидным конгломератом.

**II стадия** включает поражение 2-х или более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или локальное вовлечение одного экстранодального органа или участка, связанного с региональными лимфатическими узлами с или без вовлечения других групп лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы (IIE). Может быть указано количество пораженных групп лимфатических узлов, например II 3.

**III стадия** характеризуется вовлечением групп лимфатических узлов по разные стороны диафрагмы, которое может также сопровождаться локальным экстранодальным поражением органа или участка (III E), селезенки (III S), или обоих (III S+E).

**IY стадия** представляет диссеминированное (мультифокальное) поражение одного или более экстранодальных мест, включая костный мозг, со связью или без с поражением лимфатических узлов или изолированное поражение экстранодального органа с дистантным (нерегиональным) поражением группы лимфатических узлов.

Экстранодальные поражения целесообразно обозначать буквенными символами через знак "+": N - лимфатические узлы, H – печень, L – легкие, M - костный мозг, S – селезенка, P – плевра, O – кости, D – кожа.

В зависимости от особенностей течения и потенциального ответа на ХТ лимфомы подразделяют на: лимфомы низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности.

**Лимфомы низкой степени злокачественности.** К ним относятся**:**

* Фолликулярная лимфома,
* экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны мукозо ассоциированная (MALT).

**Лимфомы промежуточной степени злокачественности** включают**:**

* Лимфому из клеток мантийной зоны,
* Диффузную крупноклеточную лимфому.

**Лимфомы высокой степени злокачественности.** Таковой прежде всего является**:**

* Лимфома Беркита.

Отличительными чертами лимфом низкой степени злокачественности являются: длительная выживаемость больных, медленное прогрессирование, умеренная чувствительность к ХТ, непродолжительные ремиссии и частое рецидивирование, ранняя генерализация (часто диагностика на стадии поражения костного мозга), отсутствие возможности излечения.

Для лимфом высокой степени злокачественности характерно: непродолжительная выживаемость, быстрое прогрессирование, умеренная или высокая чувствительность к ХТ, возможность излечения.

Кроме нозологического варианта, определяющего прогноз течения лимфомы, принято ориентироваться на **международный прогностический индекс** для определения группы риска.

К неблагоприятным факторам прогноза относятся:

* Стадия III-IY по Ann Arbor,
* Общесоматический статус по шкале ВОЗ > 2, по Карновскому < 70%,
* Возраст> 60 лет,
* Наличие более одного экстранодальных очагов,
* Повышение уровня ЛДГ более, чем в 2 раза.

Низкая группа риска – 0 или 1 из неблагоприятных факторов,

Низкая/промежуточная – 2,

Промежуточная/высокая – 3,

Высокая - 4.

***Клинические проявления.*** Поводом для обращения к врачу при наличии лимфоидной опухоли могут быть жалобы на увеличение лимфатических узлов, тяжесть, боли в левом подреберье, обусловленные увеличением селезенки, а также симптомы нарушения функции различных органов, связанные с наличием в них очагов экстранодального лимфоцитарного роста. В случаях поражения костного мозга может иметь место как панцитопения с соответствующими синдромами, так и сохранные показатели эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов с абсолютным лимфоцитозом. Так как в патологический процесс непосредственно вовлекается иммунная система, могут иметь место симптомы иммунодефицитного состояния и аутоиммунных осложнений (аутоиммунные гемолиз, тромбоцитопения, гранулоцитопения).

***Алгоритм диагностики.*** А.А.Новик(2000) выделяет 4 этапа в диагностики лимфом:

I этап – определение общесоматического статуса больного, анализ распространенности и типа лимфоаденопатии, определение биологической активности процесса.

II этап – верификация морфологического варианта лимфомы: цитологические исследования, гистологические (биопсия лимфатического узла, трепанобиопсия), анализ мазков отпечатков, иммуногистохимия, цитогенетические и молекулярно-биологические исследования.

III этап – определение стадии ЗЛ: лучевая диагностика, УЗИ, компьютерная томография, сцинтиграфия и др.

IY этап – формулирование окончательного диагноза.

Иммунофенотипы, цитегенитическая и молекулярно-биологическая признаки некоторых опухолей из зрелых В-лимфоцитов представлены в таблице 7.

***Клинико-патологическая характеристика наиболее часто встречающихся В и Т-клеточных лимфом.***

**Диффузная крупноклеточная лимфома (ДККЛ).** В настоящее время отмечен рост частоты ДККЛ в развитых странах Европы и США. Она может быть первичной или возникать в результате трансформации индолентных (медленно прогшрессирующих) лимфом, таких как ФЛ, В-ХЛЛ. Более высокий риск развития данной ЗЛ имеют лица с иммунодефицитом и с иммуно-воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.). ДККЛ поражает, как правило, лимфоидную ткань, но может иметь и экстранодальную локализацию, в частности с поражением кожи, с или первичным поражением ЦНС. При отсутствии адекватной терапии ее отличают агрессивное течение и минимальные сроки выживаемости. Гистологическая картина весьма информативна для установления диагноза ДККЛ. Выявляется диффузный тип роста крупных клеток (ядра имеют размеры, превышающие в 2 раза и более ядра малых лимфоцитов) с ячеистой структурой ядра, крупными нуклеолами, базофильной цитоплазмой. Обращает внимание среднее или высокое количество митозов и наличие центробластов и иммунобластов.

Главной задачей иммунофенотипирования является доказательство принадлежности опухоли к В-клеточному клону. Поэтому ключевыми маркерами являются наличие СD20 (В-клеточный антиген) и отсутствие СD3 (Т-клеточный антиген).

Цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения разнообразны. Частой цитогенетической находкой при ДККЛ является транслокация t(14;18), сочетающаяся с наличием онкогена bс1-2. Другим цитогенетическим маркером ДККЛ является t(3;14), ассоциорованная со сверхэкспрессией онкогена bс1-6. Более редко встречается t(8;14), ассоциированная с сверхэкспрессией онкогена с-mус – аномалия характерная для лимфомы Беркита.

**Фолликулярная лимфома (ФЛ) -** вторая по частоте опухоль в группе НХЛ. В Европе и США ФЛ взрослых составляют от 30 до 40% в группе ЗЛ. Редко они встречаются в странах Востока. Количество ФЛ также увеличивается. Клинически опухоль отличает медленно прогрессирующее течение с возможной трансформацией в ДККЛ. Для гистологической картины опухоли характерны нодулярный или фолликулярный тип роста с возможными зонами диффузного роста, стирание нормального рисунка лимфатического узла. Опухолевые фолликулы крупнее нормальных, не содержат зоны созревания лимфоцитов. Обычно обнаруживается смесь центроцитов и центробластов. Иммунофенотип характеризуется экспрессией поверхностных иммуноглобулинов (чаще IgМ) и СD19, СВ20, СВ22, СВ79а. В большинстве случаев выявляется экспрессия СD10 и отсутствие экспрессии СD5. Цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения достаточно разнообразны и могут включать трисомию по хромосомам X, 3, 5, 7, 8, 9, 12, 17, 18, 20, 21, делецию 6q23и 6q25-27 и другие. Клиническое значение большинства генетических повреждений неясно. В 85% ФЛ имеет место t(14;18) с сверхэкспрессией онкогена bcl-2.

**Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) в** группе ЗЛ достигает 6% и имеет наиболее плохой прогноз. Гистологическая картина лимфатического узла следующая: нормальный рисунок строения полностью стерт, синусы неразличимы, в некоторых случаях удается обнаружить остатки светлых центров размножения фолликулов, содержащих центробласты. Чаще обнаруживается диффузный тип опухолевой пролиферации, иногда встречаются нодулярные структуры в виде неотчетливых округлых образований. Цитологический состав опухоли гомогенный, состоит из мелких или среднего размера лимфоидных клеток. Ядра клеток имеют неправильную или удлиненную форму, с неотчетливым ядрышком, узким ободком бледной цитоплазмы. В ядрах клеток выявляются "расщепления". Редко встречаются центробласты или иммунобласты. Наличие бластных или бластоидных элементов более характерно для рецидива ЛКМЗ.

Выделяют 2 основных цитологических варианта ЛКМЗ: типичный (классический) и бластный (бластоидный). Бластный вариант ЛКМЗ имеет более агрессивное клиническое течение. Вовлечение костного мозга в опухолевый процесс выявляется у 50-82% больных.

Для иммунофенотипа ЛКМЗ характерна экспрессия пан-В-клеточных антигенов (СD 19, СВ20 и СD22), поверхностных Ig в сочетании с экспрессией пан-Т-клеточного антигена СD5 при отсутствии CD10.

Цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения: типична t(11 14), диагностируемая методами классической цитогенетики у 65% больных. Также могу быть выявлены структурные нарушения в хромосомах 7, 12 и 18, потеря генетического материала в 1, 6 и 13 хромосомах. При этом определяют нарушение функции гена bс1-1 и сверхэкспрессия циклина D1.

**Экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT-лимфома)** преимущественно поражает собственно лимфоидные органы. Более чем 1/3 случаев МАLT лимфомы возникают в экстранодальной лимфоидной ткани и имеют гистологическое сходство с лимфоидной тканью ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT – mucous associated lymphoid tissue). Строение экстранодальных лимфом MALT лимфом напоминает строение пейеровой бляшки. МАLТ-лимфомы классифицируются как экстранодальные лимфомы из клеток маргинальной зоны, возникающие в многочисленных экстранодальных регионах: желудке, кишечнике, слюнных железах, респираторном тракте, щитовидной железе, тимусе, мочеполовом тракте, коже и некоторых других органах и тканях.

Эпидемиология гастроинтестинальных МАLТ-лимфом имеет географические влияние. В западных странах частота их составляет 4-18% от всего количества ЗЛ, на Среднем Востоке - достигает 25%. Среди населения западных стран преобладает желудочная локализация, а на Среднем Востоке — тонкокишечная (терминальный отдел подвздошной кишки).

В норме слизистая оболочка желудка не содержит основного элемента организованной лимфоидной ткани типичной для других более низко расположенных отделов пищеварительного тракта — солитарных лимфоидных фолликулов. Последние в толстой кишке встречаются в виде групп и носят название пейеровых бляшек. Слизистая желудка имеет только два диффузных компонента лимфоидной системы в виде межэпителиальных лимфоцитов и лимфоплазмоцитарной инфильтрации 1аmina propria. На первый взгляд неясно, почему MALT лимфома наиболее часто поражают именно желудок. В какой-то степени картина прояснилась после того, когда было установлено, что персистенция Неlicobасteг руlоri (НР) в слое желудочной слизи ведет к возникновению организованной лимфоидной ткани в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и получены прямые доказательства этиологической роли данного возбудителя в развитии MALT-лимфом желудка. Локализуется лимфома желудка чаще в антральном отделе, реже в теле и кардиальном отделе.

Гистологическая картина МАLТ-лимфомы напоминает структуру пейеровой бляшки кишечника. Лимфома инфильтрирует пространство вокруг реактивных фолликулов, и диффузно распространяется в окружающую ткань слизистой оболочки. Клеточный состав неоднороден. Большинство опухолевых клеток имеют сходство с центроцитами фолликулярных центров (центроцито-подобные клетки), с малыми лимфоцитами или с моноцитоидными В-клетками. Клетки варьируют в размерах (от малого до среднего), имеют ядро неправильной формы, небольшой ободок бледной цитоплазмы. Другим клеточным элементом, хотя и менее многочисленным, но характерным для МАLТ-лимфомы желудка, являются трансформированные бласты (В-клетки MALT, находящиеся в стадии бласттрансформации в результате антигенной стимуляции местной иммунной системы). Эти клетки могут создавать проблемы при определении степени злокачественности опухоли. Лимфоэпителиальные повреждения также являются важнейшим морфологическим признаком МАLТ-лимфом, имеющим дифференциально-диагностическое значение. Они развиваются в результате проникновения групп опухолевых клеток в эпителиальный слой слизистой оболочки. В местах инвазии происходит дезинтеграция эпителия.

Для иммунофенотипа характерна экспрессия пан-В-клеточных антигенов (СD 19, 20 и 79а) и поверхностных Ig, а также CD21, СD35, характерных для В-клеток маргинальной зоны.

Цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения при МАLТ-лимфомах выявляют мутации гена р53, регуляторных регионов гена с-myc ( t(8; 14)), гена bcr-10, делецию гена р16. Кроме того при МАLТ-лимфоме желудка выявляют t(1; 14), трисомию по хромосомам 7,12,18.

**Лимфома Беркитта** **(ЛБ)** - крупная лимфоидная опухоль, описанная Д. Беркиттом. Возникает преимущественно у детей экваториальной Африки с локализацией в области костей лицевой части черепа. В Европе и США ЛБ у взрослых встречается редко, в основном ей подвержены больные СПИДом. ЛБ составляет 30% в групп лимфом при СПИДе.

Гистологическую картину отличает диффузный тип роста (крайне редко фолликулярный), представленный мономорфными средних размеров клетками с круглым ядром, содержащими от 2 до 5 нуклеол, с ободком цитоплазмы средней толщины, базофильной, вакуолизированной. Среди опухолевых клеток разбросаны фагоцитирующие макрофаги, создающие специфическую картину "звездного неба" при малом увеличении. Опухоль обладает высокой пролиферативной активностью и большой частотой спонтанной гибели клеток.

Иммунофенотип предполагает экспрессию поверхностных иммуноглобулинов (чаще IgМ) и В-клеточных антигенов: СD19, СВ20, СD22, СD79а. Типична выраженна экспрессия СD10 и часто СD21 (рецептор вируса Эпштейна Барр), особенно в эндемических районах). ЛБ относится к одной из наиболее быстро пролиферирующих опухолей.

Цитогенетическим и молекулярно-биологическим маркерами являются транслокация t(8;14), сопровождающаяся активацией гена с-mус.

**Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ).** Этот термин объединяет опухоли, представленные Т-лимфоцитами, имеющими "зрелый" посттимический иммунофенотип. Группа гетерогенна по цитологической картине, но без очевидных клинических различий при этом и в ВОЗ-классификации рассматривается как общая категория ПТКЛ.

Гистологическая картина выявляет вовлечение в опухолевый процесс преимущественно паракортикальной зоны лимфатического узла, в которой в норме содержится большое количество Т-лимфоцитов. В большинстве случаев отмечается стирание нормального рисунка лимфоузла пластами атипичных опухолевых клеток различных размеров с бледной цитоплазмой. В опухолевом субстрате также часто присутствуют эозинофилы, плазматические клетки, гистиоциты. В отдельных случаях гистиоциты напоминают эпителиоидные клетки - эпителиоидные гистиоциты.

Иммунофенотипирование в большинстве случаев является основой для установления диагноза ПТКЛ, т.к. обычной световой микроскопии с классическим гистологическим анализом препарата недостаточно независимо от квалификации и опыта морфолога. В большинстве случаев отмечается экспрессия пан-Т-клеточных антигенов: СD7, СD5, СD2 и СDЗ. В 60% случаев один из пан-Т-клсточных антигенов может не определяться, чаще - СD7. Наиболее надежным в этой группе является СD2. Фенотип СD4+ встречается в 65% и СD8+ - в 15% случаев. Часто выявляются маркеры клеточной активации: СD25, СD71, НLА-DR. Экспрессия антигенов может изменяться в процессе течения заболевания. ПТКЛ имеют достаточно гетерогенный иммунофенотип, не всегда коррелирущий с клиническими проявлениями. Отдельные категории ПТКЛ имеют более строгий иммунофенотип.

Цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения столь же гетерогенны, как и иммунофенотип ПТКЛ, и не имеют пока достоверных корреляций с клиникой и прогнозом.

**Лечение лимфом.** Успешная терапия лимфом – сложная задача, требующая предварительного выполнения комплекса диагностических исследований, направленного на определения варианта опухоли, степени злокачественности и ее стадии. В таблице 8 представлены варианты тактики терапии лимфом в зависимости от стадии и степени злокачественности. В таблице 9. изложены конкретные программы ХТ. Следует помнить, что по мимо непосредственного противоопухолевого лечения терапия лимфом предполагает и по показаниям сопроводительное лечение, содержание которого изложена в разделе лечения ОМЛ .

14. Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) -

Болезнь Ходжкина (БХ) - злокачественная опухоль лимфоидной ткани, гистологическую основу которой составляет гранулема, по структуре и клеточному составу напоминающая воспалительную, но содержащую при этом в относительно небольшом количестве гигантские многоядерные опухолевые клетки (клетки Рида-Березовского-Штемберга) и их мононуклеарные аналоги (клетки Ходжкина), имеющая хорошо очерченные морфологические и клинические особенности.

БХ составляют 14% в группе лимфоидных неоплазий. Заболеваемость в западных странах колеблется в пределах от 3 до 6 человек на 100 000 населения и имеет два возрастных пика в возрасте 25-30 лет и 65-70 лет. Мужчины болеют несколько чаще женщин (1.4:1).

Клетка крови, как нормальный аналог, подвергшейся опухолевой трансформации и превращению в клетки Рида-Березовского-Штернберга до сих пор окончательно не установлена. Наиболее вероятными кандидатами для этого считают активированные В-лимфоциты, возможно активированные Т-лимфоциты и макрофагально-гистиоцитарные клетки. Клетки Рида-Березовского-Штернберга составляют менее 1% в общей клеточной популяции, доминируют в ней реактивные элементы: Т-лимфоциты с примесью эозинофилов, гистиоцитов, плазматических клеток, а в случае нодулярного лимфоидного преобладания — малые В-лимфоциты.

Этиология заболевания полностью не изучена. Признается роль наследственной предрасположенности к развитию БХ, а также хронической персистирующей инфекции вирусом Эпштейна-Барр. В настоящее время около 90% больных могут быть излечены от БХ.

***Клинические проявления*** включают следующие синдромы:

1. *Увеличение лимфатических узлов – лимфоаденопатия*. Первоначально в 90% ассиметрично увеличиваются наддиафрагмальные узлы. Возможна и внутригрудная локализация процесса в лимфатических узлах средостения, легких, плевры, с компрессионными осложнениями – кашлем, затруднением дыхания, глотания, одышкой, болями при дыхании. Может быть и изолированное поражение лимфатических узлов брюшной полости.
2. *Признаки системного заболевания:* лихорадка, потеря аппетита, слабость, похудание. Возможен кожный зуд.
3. *Гепатоспленомегалия,* обусловлена опухолевой инфильтрацией печени и селезенки.

При ЛГМ потенциально возможно поражение любого органа и ткани: костей, почек, кожи, мягких тканей, плевры, ЦНС со свойственными им клиническими симптомами.

*Анализ крови* при локализованных формах может быть без отклонений от нормы. При более распространенном процессе может быть гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения, не выраженная эозинофилия, повышение количества тромбоцитов, увеличение СОЭ. При отсутствии изменений в анализе крови показаний к проведению стернальной пункции нет.

Различные радио-рентгенологические методы (компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс) исследования, ультразвуковую диагностику применяют не столько для установления диагноза, сколько для определения стадии болезни.

Лапаротомия с (без) спленэктомией показана для идентификации внутрибрюшных локализаций опухоли и уточнения ее варианта в случае выявления лимфатических узлов, с дальнейшим определением тактики лечения.

Согласно классификации ВОЗ (1999-2000), с учетом данных гистологического исследования опухоли, выделяет 5 вариантов (гистологических) БХ:

1. Нодулярное лимфоцитарное преобладание болезни Ходжкина

2. Классическая болезнь Ходжкина:

2.1 Нодулярный склероз 1 -и и 2-й градации,

2.2 Классическая болезнь Ходжкина с обилием лимфоцитов.

3. Смешанно клеточный вариант БХ

4. Лимфоцитарное истощение

При каждом из вариантов обязательным диагностическим критерием является обнаружение клеток Березовского-Штернберга, составляющих морфологический субстрат опухоли.

***Диагностические критерии БХ.***

*1. Гистологическая картина опухоли в зависимости от варианта:*

**Нодулярный склероз** составляет 75% среди всех случаев БХ. Несколько чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В гистологическом препарате характерен нодулярный тип роста опухоли. Широкие полосы фиброза окружают клеточные инфильтраты. Основной цитологический элемент опухоли - лакунарные клетки. Они имеют широкий ободок цитоплазмы, четкую линию клеточной мембраны, овальное или многодольчатое ядро с ядрышком меньших размеров, чем в классических клетках РБШ.

**Смешанно-клеточный вариант** (СК-вариант) составляет 20-30% всех случаев БХ. Характерен диффузный тип роста, нормальный рисунок лимфоузла стерт, могут встречаться резидуальные гиперпластические фолликулы. Возможно поражение части лимфоузла, в этом случае опухолевый инфильтрат нередко обнаруживается в паракортикальной области. В отдельных полях зрения выявляются кластеры эпителиоидных гистиоцитов с эозинофильной цитоплазмой. Много элементов реактивного происхождения. Клетки РБШ имеют 2 ядра или более с большим ядрышком в каждом, придающим клетке вид "совиного глаза". СК-вариант БХ чаще всего ассоциируется с вирус Эпштейна-Барр инфекцией.

**Лимфоидное истощение.** Самый редкий вариант, встречается в 1-2% всех случаев БХ. Выделяют подтип с диффузным фиброзом, нарушающем нормальный рисунок лимфоузла. Ретикулиновые фиброзные волокна окружают опухолевые клетки. Опухолевый инфильтрат гипоцеллюлярный, содержит клетки РБШ, гистиоциты, плазматические клетки. Встречаются в небольшом количестве клетки Ходжкина. Содержание реактивных элементов незначительное.

При ретикулярном варианте плеоморфный опухолевый инфильтрат представлен крупными атипичными клетками, встречаются клетки Ходжкина и РБШ. Без иммунофенотипирования дифференциальный диагноз с ДККЛ, АККЛ и рядом других опухолей представляется проблематичным.

**Лимфоидное преобладание** имеет местов 3-5% случаев БХ. Это гистологический вариант, отличающийся от всех остальных как морфологическими, иммунофенотипическими, так и клиническими особенностями Характерен нодулярный тип пролиферации за счет лимфоидных клеток и гистиоцитов, редко бывает диффузный тип поражения. В опухолевом инфильтрате практически не обнаруживают классические клетки РБШ. Клеточный состав пролиферата представлен лимфоцитами, гистиоцитами и крупными атипичными клетками с бледным дольчатым ядром, небольшим ядрышком и тонким ободком цитоплазмы. Практически не встречаются нейтрофилы, эозинофилы или плазматические клетки.

**Классическая БХ** с большим количеством лимфоцитов встречается достаточно редко и напоминает по гистологическим признакам предыдущий вариант. Опухолевые клетки более похожи на классические клетки РБШ, чем на атипичные клетки. Тип строения опухоли может быть как диффузный, так и нодулярный. В опухолевом субстрате встречается большое количество малых лимфоцитов (соотношение опухолевые клетки / лимфоциты имеет значительный перевес в сторону лимфоцитов) и рассеянных по пролиферату эозинофилов и плазматических клеток. Реактивный инфильтрат представлен преимущественно В-лимфоцитами, что существенно отличает классическую БХ с большим количеством лимфоцитов от других вариантов БХ, при которых реактивные элементы экспрессируют в основном Т-клеточные маркеры. Важно выделять этот тип БХ в связи с его клиническими особенностями и необходимостью дифференцированного подхода к терапии.

*2. Иммунофенотипирование.* При вариантах, когда основным элементом в опухолевом пролиферате являются клетки РБШ или их аналоги, характерна экспрессия СD30 и СВ15. В 20% случаев опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры. В большинстве случаев не выявляет экспрессии ни Т-, ни В-клеточных маркеров. В 20% определяются Т-клеточные антигены и в 3% и Т-, и В-клеточные маркеры*.*

***Стадию БХ*** определяют по классификации Ann-Arbor (см выше в параграфе Лимфомы). Следует помнить, что поражение печени и костного мозга всегда соответствует IY стадия.

***Определение группы прогноза***

Факторами неблагоприятного прогноза БХ являются:

* Наличие массивных опухолевых очагов (bulk) более 5 см в диаметре, конгломератов лимфатических узлов,
* Расширение тени средостения более чем 1/3 диаметра грудной клетки в самом широком ее месте,
* Массивное поражение селезенки,
* Поражение 3-х или более зон лимфатических узлов,
* Ускорение СОЭ > 30мм/час при стадии Б и СОЭ > 50 мм/час при стадии А,
* Возраст более 40 лет,
* Морфологические варианты – смешанно-клеточный, лимфоидное истощение.

Наличие 1 и более неблагоприятных факторов относит больного к группе неблагоприятного прогноза. Все больные с I стадией независимо от факторов прогноза относятся к группе с благоприятным прогнозом.

**Лечение.** Основным методом терапииБХ являетсяцикловая химиотерапия в виде сочетания различных цитостатиков и ГКС или комбинированная полихимио- и лучевая терапия для больных с локальными формами.

При первичной БХ используют различные модификации программ 1 линии МOPP и ABVD.

Программа МОРР предусматривает введение следующих цитостатиков:

Мустарген (эмбихин) 6 мг/м2 в/в в 1-й и 8–й дни

Онковин (винкристин) 1,4 мг/м2 (максимум 2 мг) в/в в 1-й и 8–й дни

Прокарбазин (натулан) 100 мг/м2 ежедневно внутрь 1-14 дни

Преднизолон 40 мг/м2 ежедневно внутрь 1-14 дни

Перерыв между циклами 2 недели.

Программа ABVD включает:

Адриомицин (доксорубицин) 25 мг/м2 в/в в 1-й и 14–й дни

Блеомицин 10 мг/м2 в/в в 1-й и 14–й дни

Винбластин 6 мг/м2 в/в в 1-й и 14–й дни

ДТИК (имидазол-карбоксамид) 375 мг/м2 в/в в 1-й и 14-й дни

Перерыв между циклами 2 недели.

Лечение проводят до достижения полной ремиссии с последующими еще 2-мя консолидирующими курсами (количество курсов 6-12). При комбинированной терапии больных с благоприятным прогнозом проводят 2 цикла ХТ, потом облучение зон поражения в дозе 36 ГР, и еще 2 цикла ХТ. У больных с неблагоприятным прогнозом увеличивают число курсов ПХТ до 3-х. При III-IY ст БХ терапия выбора – цикловая ПХТ.

При лечении поздних рецидивов, после 2-х лет используют ту же тактику, что и у первичных больных.

Наибольшую сложность представляет терапия ранних рецидивов (до 2-х лет от начала лечения), генерализованных и непрерывно рецидивирующих форм БХ. С таких случаях используют программы ПХТ 2-й линии с использованием белюстина, этопозида, тенипозида, алкерана, циторабина, препаратов платины.