

# Лейкоз



# Понятие лейкоза

Лейкозы – большая группа заболеваний кроветворной системы. Кроветворение (гемопоз) – это многоэтапный процесс образования форменных элементов крови в специализированных органах кроветворения. К форменным элементам крови относятся лейкоциты (белые кровяные тельца), которые участвуют во врожденном и приобретенном иммунитете, эритроциты (красные кровяные тельца), которые осуществляют транспорт кислорода и углекислого газа, и тромбоциты, обеспечивающие свертываемость крови.

У всех клеток крови есть одна общая «родоначальница» – полипотентная стволовая клетка. Термин «полипотентная» означает, что такая клетка может развиваться в различные виды зрелых клеток.

Главный орган, где располагаются полипотентные стволовые клетки, – костный мозг, который как раз и поражается при лейкозах.

# Острый лейкоз. Этиология развития

Этиология достоверна неизвестна, предрасполагающие факторы:

- а) ионизирующее излучение (частота возникновения ОЛ прямо пропорциональна дозе облучения)
- б) химиотерапия и лучевая терапия других опухолей
- в) курение (возможная причина 20% всех лейкозов)
- г) химические агенты (бензол, летучие органические растворители, левомецетин, бутадион)
- д) вирус Т-клеточной лейкемии – лимфомы человека
- е) врожденные заболевания с повышенной хромосомной нестабильностью (болезнь Дауна, синдром Блума)
- ж) Т-клеточный вирус 1-ого типа
- е) накопление в организме метаболитов триптофана и тирозина (обменная теория)

Латентная вирусная инфекция, предрасполагающая наследственность, воздействие ионизирующей радиации способны вызывать соматические мутации в кроветворной ткани. Среди мутантных полипотентных клеток, близких к стволовой клетке, может сформироваться клон нечувствительный к иммунорегуляторным воздействиям. Из мутантного клона формируется интенсивно пролиферирующая и метастазирующая за пределы костного мозга опухоль, состоящая из бластов одного вида. Отличительной особенностью опухолевых бластов является неспособность к дальнейшей дифференциации в зрелые клетки крови.

# Патогенез и классификация острого лейкоза

Важнейшим звеном патогенеза острого лейкоза является конкурентное метаболическое подавление аномальными бластами функциональной активности нормальной кроветворной ткани и вытеснение ее из костного мозга. В результате возникают апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения с характерными геморрагическим синдромом, тяжелыми инфекционными осложнениями вследствие глубоких нарушений во всех звеньях иммунитета, глубокими дистрофическими сдвигами в тканях внутренних органов.

Согласно классификации FAB (кооперативная группа гематологов Франции, Америки и Британии, 1990 г.) выделяют: Острые лимфобластные (лимфоидные) лейкозы. Острые нелимфобластные (миелоидные) лейкозы. Острые лимфобластные лейкозы подразделяются на 3 типа: L1 - острый микролимфобластный тип. Антигенные маркеры бластов соответствуют нулевым ("ни Т, ни В") или тимусзависимым (Т) линиям лимфопоэза. Встречается главным образом у детей. L2 - острый лимфобластный. Его субстрат - типичные лимфобласты, антигенные маркеры которых такие же, как и при L1 типе острого лейкоза. Чаще встречается у взрослых. L3 - острый макролимфоцитарный и пролимфоцитарный лейкоз. Бласты имеют антигенные маркеры В-лимфоцитов, морфологически схожи с клетками лимфомы Беркитта. Этот тип встречается редко. Отличается очень плохим прогнозом. Острые нелимфобластные (миелоидные) лейкозы делятся на 6 типов: M0 - острый недифференцированный лейкоз. M1 - острый миелобластный лейкоз без вызревания клеток. M2 - острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания клеток. M3 - острый промиелоцитарный лейкоз. M4 - острый миеломонобластный лейкоз. M5 - острый монобластный лейкоз. M6 - острый эритромиелоз.

# Стадии развития острого лейкоза.

## Клиника начальной стадии

Выделяют следующие стадии острого лейкоза: I. Первая атака (первый острый период) — время от первых проявлений заболевания до определения результатов индукционной химиотерапии. II. Полная ремиссия — состояние при котором более 4 недель отсутствуют клинические и гематологические признаки острого лейкоза: а) нет очагов экстрамедуллярного лейкемического роста; б) в периферической крови отсутствуют бластные клетки, количество нейтрофилов равно или больше  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов больше  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ; в) имеется достаточная клеточность костного мозга (больше 20% по данным трепанобиопсии); г) в миелограмме бластов меньше 5%, представлены все ростки кроветворения с нормальным созреванием.

ией, потливостью, резким упадком сил, анорексией. Во время первой «атаки» больные отмечают упорные боли в мышцах и костях, артралгии. Иногда начальная стадия острого лейкоза маскируется под ОРВИ или ангину; первыми признаками лейкемии могут быть язвенный стоматит или гиперпластический гингивит. Довольно часто заболевание обнаруживается случайно при профилактическом исследовании гемограммы или ретроспективно, когда острый лейкоз переходит в следующую стадию.

# Стадии развития острого лейкоза.

## Клиника начальной стадии

Наиболее частыми признаками рецидива являются снижение количества нормальных клеток или появление бластов в периферической крови; в редких случаях встречается изолированный экстрамедуллярный (внекостномозговой) рецидив (например, лейкозная инфильтрация яичка). При бластозе костного мозга больше 5% диагностируется костномозговой рецидив. В зависимости от сроков развития выделяют ранний (длительность полной ремиссии (ПР) меньше 12 месяцев) и поздний (продолжительность полной ремиссии (ПР) больше 12 месяцев) рецидив. В диагнозе необходимо указывать порядковый номер полной ремиссии (ПР) или рецидива. При отсутствии полной ремиссии (ПР) после двух курсов индукции констатируется первично резистентная форма острого лейкоза. Поздний рецидив является проявлением вторичной резистентности. IV. Терминальная стадия — полная резистентность к проводимой терапии с ближайшим неблагоприятным исходом.

Типично начало, характеризующееся высокой лихорадкой, интоксикацией, потливостью, резким упадком сил, анорексией. Во время первой «атаки» больные отмечают упорные боли в мышцах и костях, артралгии. Иногда начальная стадия острого лейкоза маскируется под ОРВИ или ангину; первыми признаками лейкемии могут быть язвенный стоматит или гиперпластический гингивит. Довольно часто заболевание обнаруживается случайно при профилактическом исследовании гемограммы или ретроспективно, когда острый лейкоз переходит в следующую стадию.

# Клиника развёрнутой стадии острого лейкоза

В развернутом периоде острого лейкоза развиваются анемический, геморрагический, интоксикационный и гиперпластический синдромы.

Анемические проявления обусловлены нарушением синтеза эритроцитов, с одной стороны, и повышенной кровоточивостью – с другой. Они включают бледность кожных покровов и слизистых, постоянную усталость, головокружение, сердцебиение, повышенное выпадение волос и ломкость ногтей и др. Усиливается выраженность опухолевой интоксикации. В условиях абсолютной лейкопении и упадка иммунитета легко присоединяются различные инфекции: пневмонии, кандидоз, пиелонефрит и т. д.

В основе геморрагического синдрома лежит выраженная тромбоцитопения. Диапазон геморрагических проявлений колеблется от мелких единичных петехий и синяков до гематурии, десневых, носовых, маточных, желудочно-кишечных кровотечений и пр. По мере прогрессирования острого лейкоза кровотечения могут становиться все массивнее вследствие развития ДВС-синдрома.

Гиперпластический синдром связан с лейкоэмической инфильтрацией как костного мозга, так и других органов. У больных острым лейкозом наблюдается увеличение лимфоузлов (периферических, медиастинальных, внутрибрюшных), гипертрофия миндалин, гепатоспленомегалия. Могут возникать лейкозные инфильтраты кожи (лейкемиды), оболочек мозга (нейролейкоз), поражение легких, миокарда, почек, яичников, яичек и др. органов.

Полная клинко-гематологическая ремиссия характеризуется отсутствием внекостномозговых лейкоэмических очагов и содержанием бластов в миелограмме менее 5% (неполная ремиссия – менее 20%). Отсутствие клинко-гематологических проявлений в течение 5 лет расценивается как выздоровление. В случае увеличения бластных клеток в костном мозге более 20%, их появления в периферической крови, а также выявления внекостномозговых метастатических очагов диагностируется рецидив острого лейкоза.

# Внекостномозговые проявления острого лейкоза

## Внекостномозговые проявления

Нейролейкемия

Поражение печени

Лейкемиды кожи

Поражение яичек

Инфильтрация десен

Поражение почек

Поражение миокарда

пневмонит



# Диагностика острого лейкоза

Лабораторное диагностирование помогает выявить болезнь на ранней стадии и своевременно начать лечение рака за границей. При этом очень важна картина крови. В ряде случаев болезнь обнаруживается посредством простого клинического анализа крови, порой даже до появления симптоматики. Исследования необходимы и при остром лейкозе, и при хроническом.

Важнейшая часть диагностирования острого лейкоза - оценивание морфологии клеток периферической крови, костного мозга. Чтобы подтвердить и идентифицировать конкретный подвид острого лейкоза, выполняют стерильную пункцию, морфологические, цитохимические, иммунофенотипические исследования костного мозга. Для того, чтобы исключить лейкемическую инфильтрацию внутренних органов, производят спинномозговую пункцию, исследуют ликвор, выполняют рентгенографию черепа, органов груди, УЗИ лимфоузлов, печени, селезенки.

# Хронический миелолейкоз. Стадии развития

## Хронический миелолейкоз

**ОКЛ – повышено:** миелобласты – 4 – 5%  
промиелоциты – 8 - 10%  
миелоциты – 10 - 18%  
метамиелоциты – 20%  
палочкоядерные – 20%  
сегментоядерные – 10 - 15%

**Очень много базофилов и эозинофилов**  
**Лимфоциты – снижены**  
**Моноциты - снижены**  
**Эритроциты – снижены**  
**Гемоглобин – снижен**

В течении хронического миелолейкоза выделяют 4 стадии, которые отражают прогрессирование патологии. При этом заболевание может быть выявлено на любой из них.

Хроническая или доклиническая стадия — не имеет клинических симптомов, диагноз можно заподозрить по общему анализу крови, который пациенты могут сдавать либо в рамках диспансеризации, либо по поводу диагностики другого заболевания. В большинстве случаев хронический миелолейкоз выявляется именно на этой стадии.

Фаза акселерации, или стадия прогрессирования. В этот период нарастает количество опухолевых гранулоцитарных клеток, появляются различные симптомы, например, слабость или боли в костях. Объективно отмечается увеличение количества бластов в крови или костном мозге до 15-29%, увеличивается количество базофилов (более 20%), обнаруживается тромбоцитопения или тромбоцитоз (более  $1000 \times 10^9$ ).

Бластный криз — это фаза, во время которой происходит резкое увеличение количества бластных клеток (больше 30%) и болезнь по своему течению напоминает агрессивный острый лейкоз.

Пациент при этом находится в тяжелом состоянии. Отмечается повышение температуры, упорные инфекции, кровотечения, лейкозные поражения кожи. На этой стадии лейкоз с трудом поддается терапии.

Фазу хронического миелолейкоза обязательно оценивают при постановке диагноза и далее перепроверяют при прогрессировании патологии и необходимости смены лечения.

# Клиника начальной стадии хронического миелолейкоза

Истинной начальной стадии хронического миелолейкоза, когда только небольшая часть клеток костного мозга оказалась бы с Ph - хромосомой, а значительный процент составляли бы клетки без Ph - хромосомы, практически обнаружить не удастся. ХМЛ диагностируется на стадии тотальной генерализации опухоли по костному мозгу с обширной пролиферацией опухолевых клеток в селезенке, а часто и в печени, т.е. в развернутой стадии. Попытка выделить начальную стадию по клиническим признакам (самочувствие больных, уровень лейкоцитоза, размеры селезенки) несостоятельна из-за ненадежности этих показателей и отсутствия их связи с показателями крови.

# Клиника развёрнутой стадии хронического миелолейкоза

Пациента беспокоят общее недомогание, слабость, потливость, снижение аппетита, реже потеря массы тела и субфебрилитет, что обусловлено повышенным клеточным распадом. Возможны жалобы на боли в левом подреберье вследствие увеличения селезенки. При очень высоком лейкоцитозе возможно нарушение кровообращения в первую очередь в головном мозге в связи со стазами лейкоцитов. В развернутой стадии процесса выраженной анемии обычно не наблюдается. Также нечасто в этой стадии процесса наблюдается и тромбоцитопения. Длительность хронической стадии от двух до пяти лет, крайне редко до 8-10 лет.

# Хронический лимфолейкоз



Хронический лимфолейкоз - это онкологическое заболевание лимфатической ткани, при котором опухолевые лимфоциты накапливаются в периферической крови, костном мозге и лимфатических узлах. В отличие от острых лейкозов, опухоль растет достаточно медленно, вследствие чего нарушения кроветворения развиваются лишь в поздних стадиях развития заболевания.

# Клиника хронического лимфолейкоза

- Слабость
- Увеличение лимфатических узлов
- Тяжесть в животе (в левом подреберье)
- Склонность к инфекциям
- Потливость
- Снижение массы тела

Чаще всего первым симптомом хронического лимфолейкоза является увеличение размеров лимфатических узлов. Вследствие увеличения селезенки, возможно возникновение ощущения тяжести в животе. Нередко больные испытывают значительную общую слабость, теряют вес, у них повышена частота развития инфекционных заболеваний. Симптомы развиваются постепенно, в течение длительного времени. Примерно в 25% случаев заболевание обнаруживают случайно при анализе крови, назначенном по другому поводу (диспансеризация, обследование по поводу негематологического заболевания).

# Диагностика хронического лимфолейкоза

Для того чтобы поставить диагноз хронического лимфолейкоза, необходимо осуществить следующие исследования:

- Врачебный осмотр
- Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы
- Исследование костного мозга позволяет выявить характерную для этого заболевания картину поражения.
- Иммунофенотипирование клеток костного мозга и периферической крови выявляет специфические иммунологические маркеры, характерные для опухолевых клеток при хроническом лимфолейкозе.
- Биопсия пораженного лимфатического узла с его морфологическим и иммунологическим исследованием.
- Определение уровня  $\beta$  2-микроглобулина помогает прогнозировать течение заболевания.
- Цитогенетический анализ позволяет получить данные о характеристике опухолевых клеток, которые в ряде случаев имеют прогностическое значение.
- Определение уровня иммуноглобулинов позволяет определить, насколько велик риск развития инфекционных осложнений у данного пациента.

# Принципы лечения лейкозов

- Химиотерапия - чтобы уничтожить клетки лейкоза применением цитотоксических препаратов
- Терапия интерфероном, чтобы замедлить репродукцию клеток лейкоза и активизировать деятельность иммунной системы по борьбе с лейкозом;
- Лучевая терапия, чтобы уничтожить раковые клетки методом облучения высокой дозы;
- Трансплантация стволовых клеток (ТСК), чтобы облегчить лечение высокими дозами химиотерапии и лучевой терапии;
- Хирургическое лечение, чтобы удалить увеличенную селезенку или установить устройство для венозного доступа (большая пластиковая трубка) для поступления лекарственных препаратов и получения образцов крови.
- Онкологи назначают эти методы лечения в различных комбинациях. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Например, трансплантация стволовых клеток (ТСК) - очень дорогостоящее вмешательство и требует длительного последующего пребывания в стационаре.
- Лечение лейкоза зависит от нескольких факторов. Главным из них является гистопатологический тип лейкоза (пораженная ткань), его стадия и некоторые прогностические характеристики, например возраст пациента и общее состояние здоровья.



# Медикаментозное лечение острого лейкоза

Медикаментозное воздействие на опухоль специальными препаратами, губительно действующими на быстро делящиеся клетки, называется химиотерапией. При лечении острых лейкозов химиотерапию проводят в несколько этапов: индукция ремиссии, консолидация (закрепление) ремиссии, поддерживающая терапия и профилактика нейролейкемии (метастазирования опухолевых лейкозных клеток в головной и спинной мозг).

# Медикаментозное лечение хронических лейкозов

Выбор тактики лечения больных ХЛЛ зависит как от распространенности опухолевого процесса, так и от наличия определенных симптомов. С учетом этих факторов, а также клеточных и хромосомных изменений, больные подразделяются на группы риска.

Группа низкого риска.

Прогноз (исход) заболевания у пациентов этой группы благоприятный. Средняя выживаемость составляет 20-25 лет. Обычно лечение не назначается, а рекомендуется тщательное наблюдение. Лишь в случае дальнейшего развития болезни или появления неприятных симптомов применяется лечение.

Группа промежуточного и высокого риска.

У больных при отсутствии симптомов от лечения можно временно воздержаться. При появлении признаков прогрессирования заболевания или новых симптомов может быть назначена терапия.

Химиотерапия проводится, как правило, противоопухолевым препаратом хлорамбуцилом. При появлении выраженных побочных эффектов этот препарат может быть заменен на циклофосфамид. Иногда используются стероидные препараты (преднизон).

У некоторых больных применяют комбинированную химиотерапию с включением циклофосфамида, доксорубина, винкристина.

Флюдарабин применяется обычно при рецидиве (возврате) заболевания после лечения комбинацией препаратов. У молодых больных этот препарат можно применять в самом начале лечения. При увеличении селезенки или лимфатических узлов возможно назначение лучевой терапии в низких дозах. В случае появления выраженных симптомов, связанных со значительным увеличением селезенки, выполняется удаление селезенки.

# Медикаментозное лечение хронических лейкозов

Больным с большим количеством лейкоцитов, нарушающим кровоток, до химиотерапии показан лейкаферез (удаление избытка лейкоцитов, включая опухолевые клетки). Эффект наступает быстро, но бывает временным. В редких случаях применяется трансплантация стволовых клеток, однако эффективность данного метода еще не доказана.

Иногда ХЛЛ может трансформироваться (превращаться) в острый лейкоз или агрессивную неходжкинскую лимфому (лимфосаркому).

Лечение хронического миелоидного лейкоза (миелолейкоза) в зависимости от фазы заболевания.

Выбор тактики лечения больных с ХМЛ зависит от фазы заболевания (хроническая, акселерации, бластный криз), возраста больного, прогностических факторов и наличия подходящего донора.

Хроническая фаза.

Применение препарата гливек (иматиниб) приводит к достижению полного эффекта у 90% больных ХМЛ.

До этого использовалась химиотерапия высокими дозами препаратов в сочетании с тотальным облучением и трансплантацией стволовых клеток.

Фаза обострения.

Применение гливека может привести к достижению ремиссии (отсутствию признаков болезни), однако период улучшения длится недолго. Использование интерферона также не позволяет получать длительные ремиссии. У 20% больных отмечается положительный ответ на химиотерапию, но он длится не более 6 месяцев.

Приблизительно 15% больных в этой фазе ХМЛ живут в течение нескольких лет после трансплантации стволовых клеток. Эту процедуру лучше выполнять молодым больным после эффективной химиотерапии.

# Проблемы пациентов при лейкозах

- Слабость
- Утомляемость
- Лихорадка
- Кровоизлияния на коже и слизисты с некротическими изменениями
- Боли в костях и суставах
- Боли в горле, стоматиты
- Диспепсические расстройства
- Увеличение лимфоузлов
- Потеря аппетита и веса



# Сестринские вмешательства при лейкозах

- Знание пациентом причин своего заболевания;
- Прием пациентом лекарственной терапии по назначению врача;
- Питание, адекватное заболеванию;
- Профилактика пролежней, травм (падений, ожогов и т.д.);
- Профилактика инфицирования, уменьшение депрессии.

# Особенности сестринского ухода при лейкозах

- Контроль за соблюдением предписанного режима с ограничением физических нагрузок;
- Обеспечить максимальное пребывание на свежем воздухе, но без прямого попадания солнечных лучей;
- Контроль за соблюдением диеты (больше употреблять мясных продуктов, овощей и фруктов);
- Регулярный контроль гемодинамических показателей пациента (АД, пульс, ЧСС, ЧДД);
- Проведение мероприятий по уходу за лихорадящими больными;
- Проведение мероприятий по борьбе с пролежнями;
- Проведение мероприятий по подготовке пациента к дополнительным исследованиям;
- Своевременно и четкое выполнение назначений врача.