ФГБОУ ВО «Астраханский Государственный Медицинский Университет»

Министерство Здравоохранения Российской Федерации

Кафедра: Факультетской терапии и

профессиональных болезней с курсом

последипломного образования

зав. Кафедрой: д.м.н., профессор

Левитан Болеслав Наумович

РЕФЕРАТ на тему: Хронический лейкоз

Выполнили: студенты 422-группы леч.фак

Проверила: Овсянникова.Е.Г

Астрахань 2021 год

**Содержание**:

Введение

1.Хронический лейкоз

2.Причины возникновения

3.Факторы риска

4.Патогенез

5.Классификация хронического лейкоза

6.Клиническая картина

7.Лечение

8.Хронический миелоидный лейкоз(диагностика,лечение)

9.Хронический лимфолейкоз(диагностика,лечение)

10.Хронический миелолейкоз(диагностика, лечение, осложнения)

11.Миелофиброз и остеомиелосклероз (клиника, диагностика, лечение)

12.Прогноз продолжительности жизни больных

Заключение

Список используемых литератур

**Введение**

Хроническим лейкозом называют злокачественное заболевание, при котором клетки крови под влиянием злокачественной мутации перестают выполнять свою функцию, из-за чего ухудшается общее состояние пациента, развиваются различные осложнения. Патология поражает клетки как миелоидного, так и лимфоидного ряда, причём развивается медленно, начальная стадия продолжается в течение нескольких лет. На финальной стадии злокачественные клетки дают многочисленные метастазы во внутренние органы, усугубляя недомогание. Наиболее часто болезнь выявляют у людей зрелого и пожилого возраста, причём мужчины страдают чаще, чем женщины. Дети составляют всего 1-2% от общего числа заболевших.

**1.Хронический лейкоз**

Хронический лейкоз – это первичное опухолевое заболевание системы кроветворения, субстратом которого выступают зрелые и созревающие клетки миелоидного или лимфоидного ряда. Различные формы хронического лейкоза протекают с преобладанием интоксикационного (слабость, артралгии, оссалгии, анорексия, похудание), тромбогеморрагического (кровоточивость, тромбозы различной локализации), лимфопролиферативного синдромов (увеличение лимфоузов, спленомегалия и др.). Решающее значение в диагностике хронического лейкоза принадлежит исследованию ОАК, биоптатов костного мозга и лимфоузлов. Лечение хронических лейкозов проводится методами химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, возможна трансплантация костного мозга.

Хронический лейкоз – хронические лимфопролиферативные и миелопролиферативные заболевания, характеризующиеся избыточным увеличением количества кроветворных клеток, сохраняющих способность к дифференцировке. В отличие от острых лейкозов, при которых происходит пролиферация низкодифференцированных гемопоэтических клеток, при хронических лейкозах опухолевый субстрат представлен созревающими или зрелыми клетками. Для всех типов хронических лейкозов характерна длительная стадия доброкачественной моноклоновой опухоли.

Хронические лейкозы поражают преимущественно взрослых в возрасте 40-50 лет; мужчины болеют чаще. На долю хронического лимфоидного лейкоза приходится около 30% случаев, хронического миелоидного лейкоза – 20% всех форм лейкемии. Хронический лимфолейкоз в гематологии диагностируется в 2 раза чаще, чем хронический миелолейкоз. Лейкозы у детей протекают в хроническом варианте крайне редко – в 1-2% случаев.

**2.Причины возникновения**

Истинные причины, приводящие к развитию хронического лейкоза, неизвестны. В настоящее время наибольшее признание получила вирусно-генетическая теория гемобластозов. Согласно данной гипотезе, некоторые виды вирусов (в числе которых – вирус Эбштейна-Барр, ретровирусы и др.) способны проникать в незрелые кроветворные клетки и вызывать их беспрепятственное деление.

Не подвергается сомнению и роль наследственности в происхождении лейкозов, поскольку доподлинно известно, что заболевание нередко носит семейный характер. Кроме этого, хронический миелолейкоз в 95% случаев ассоциирован с аномалией 22-й хромосомы (филадельфийской или Рh-хромосомы), фрагмент длинного плеча которой транслоцирован на 9-ю хромосому.

**3.Факторы риска**

Наиболее значимыми предрасполагающими факторами к различным видам и формам хронических лейкозов выступают воздействия на организм:

- Высоких доз радиации;

- Рентгеновского облучения;

- Производственных химических вредностей (лаков, красок и др.);

- Лекарственных препаратов (солей золота, антибиотиков, цитостатиков);

- Длительный стаж курения.

Риск развития хронического лимфоцитарного лейкоза повышается при длительном контакте с гербицидами и пестицидами, а хронического миелоидного лейкоза – при радиационном облучении.

**4.Патогенез**

В патогенезе хронического лимфолейкоза значимая роль принадлежит иммунологическим механизмам – об этом свидетельствует его частое сочетание с аутоиммунной гемолитической анемией и тромбоцитопенией, коллагенозами. Вместе с тем, у большинства больных хроническими лейкозами причинно значимых факторов выявить не удается.

Патогенетически ХМЛ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Возникновение транслокации t(9;22)(q34;q11) – так называемой «филадельфийской хромосомы» (Ph‑хромосомы) – и соответственно химерного онкогена BCR‑ABL лежат в основе патогенеза заболевания. Продукт гена BCR‑ABL представляет собой тирозинкиназу с аномально повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. В зависимости от локализации точки разрыва могут выявляться свыше 16 разных вариантов транскрипта BCR‑ABL с различной молекулярной массой. Наиболее распространенным (до 95 %) является транскрипт p210, более редкими являются p190 и p230.

Аномальная тирозинкиназная активность аномального белка BCR-ABL определяет не только повышенное размножение клеток, но и их преимущества для роста, независимого от сигналов, блокирование апоптоза как механизма клеточного самоуничтожения, в результате чего опухолевое кроветворение получает преимущество перед нормальным и постепенно вытесняет его. По мере нарастания объема опухолевой массы проявляется клиническая симптоматика, связанная с гиперплазией миелоидной ткани; в дальнейшем по мере развития генетической нестабильности появляются новые субклоны, развивается прогрессирование заболевания до фазы бластной трансформации – БК ХМЛ.

**5.Классификация хронического лейкоза**

В зависимости от происхождения и клеточного субстрата опухоли хронические лейкозы делятся на:

-Лимфоцитарные: хронический лимфолейкоз, болезнь Сезари (лимфоматоз кожи), волосатоклеточный лейкоз, парапротеинемические гемобластозы (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни легких цепей, болезни тяжелых цепей).

-Миелоцитарные (гранулоцитарные): хронический миелолейкоз, эритремия, истинная полицитемия, хронический эритромиелоз и др.

-Моноцитарные: хронический моноцитарный лейкоз и гистиоцитозы.

В своем развитии опухолевый процесс при хроническом лейкозе проходит две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую (злокачественную). Течение хронического лейкоза условно подразделяется на 3 стадии: начальную, развернутую и терминальную.

**6.Клиническая картина**

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

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

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

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

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

**7.Лечение**

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

**8.Хронический миелоидный лейкоз (диагностика,лечение)**

В начальном периоде хронического миелолейкоза клинические проявления отсутствуют или неспецифичны, гематологические изменения выявляются случайно при исследовании крови. В доклиническом периоде возможно нарастание слабости, адинамии, потливости, субфебрилитета, болей в левом подреберье.

Переход хронического миелоидного лейкоза в развернутую стадию знаменуется прогрессирующей гиперплазией селезенки и печени, анорексией, похуданием, выраженными болями в костях и артралгиями. Характерно образование лейкемических инфильтратов на коже, слизистых полости рта (лейкемический периодонтит), ЖКТ. Геморрагический синдром проявляется гематурией, меноррагией, метроррагией, кровотечениями после экстракции зубов, кровавыми поносами. В случае присоединения вторичной инфекции (пневмонии, туберкулеза, сепсиса и др.) температурная кривая приобретает гектический характер.

Терминальная стадия хронического миелоидного лейкоза протекает с резким обострением всех симптомов и выраженной интоксикацией. В этот период может развиваться плохо поддающееся терапии и угрожающее жизни состояние – бластный криз, когда из-за резкого увеличения количества бластных клеток течение заболевания становится похожим на острый лейкоз.

**9.Хронический лимфолейкоз (диагностика,лечение)**

Долгое время единственным признаком хронического лимфолейкоза может быть лимфоцитоз до 40-50%, незначительное увеличение одной-двух групп лимфоузлов. В развернутый период лимфаденит принимает генерализованную форму: увеличиваются не только периферические, но и медиастинальные, мезентериальные, забрюшинные узлы. Возникает сплено- и гепатомегалия; возможно сдавление холедоха увеличенными лимфатическими узлами с развитием желтухи, а также верхней полой вены с развитием отеков шеи, лица, рук (синдром ВПВ). Беспокоят упорные оссалгии, кожный зуд, рецидивирующие инфекции.

Тяжесть общего состояния больных хроническим лимфоидным лейкозом обусловлена прогрессированием интоксикации (слабость, потливость, лихорадка, анорексия) и анемического синдрома (головокружение, одышка, сердцебиение, обморочные состояния).

Терминальная стадия хронического лимфоидного лейкоза характеризуется присоединением геморрагического и иммунодефицитного синдромов. В этот период развивается тяжелая интоксикация, возникают кровоизлияния под кожу и слизистые, носовые, десневые, маточные кровотечения.

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний:

Клиническая картина при ХМЛ в большинстве случаев может характеризоваться бессимптомным течением; начальный период болезни у большинства пациентов может протекать в течение ряда лет. Нередко признаки заболевания на момент установления диагноза представлены только изменениями в общем анализе крови (самыми частыми из которых являются лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, базофильно-эозинофильная ассоциация) и спленомегалией, которые могут обнаруживаться при проведении профилактического осмотра или обращении к врачу по поводу другой патологии.

**10.Хронический миелолейкоз (диагностика, лечение, осложнения)**

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

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

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

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

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

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

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

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

Иммунодефицит, обусловленный неспособностью функционально незрелых лейкоцитов выполнять свои защитные функции, проявляется синдромом инфекционных осложнений. У больных хроническим лимфолейкозом часты легочные инфекции (бронхиты, бактериальные пневмонии, туберкулезные плевриты), грибковые поражения кожи и слизистых, абсцессы и флегмоны мягких тканей, пиелонефриты, герпетическая инфекция, сепсис.

Нарастают дистрофические изменения внутренних органов, кахексия, почечная недостаточность. Летальный исход при хроническом лимфоидном лейкозе наступает от тяжелых инфекционно-септических осложнений, кровотечений, анемии, истощения. Возможна трансформация хронического лимфолейкоза в острый лейкоз или лимфосаркому (неходжкинскую лимфому).

Предполагаемый диагноз устанавливается на основании анализа гемограммы, с результатами которой пациент должен быть немедленно направлен к врачу-гематологу. Для подтверждения диагноза проводится:

Общий анализ крови. Типичные для хронического миелоидного лейкоза изменения включают: анемию, присутствие единичных миелобластов и гранулоцитов на разной стадии дифференцировки; в период бластного криза количество бластных клеток увеличивается более чем на 20%. При хроническом лимфолейкозе определяющими гематологическими признаками выступают выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз, наличие лимфобластов и клеток Боткина-Гумпрехта.

Пункции и биопсии. С целью определения морфологии опухолевого субстрата показано выполнение стернальной пункции, трепанобиопсии, биопсии лимфоузлов. В пунктате костного мозга при хроническом миелолейкозе увеличено количество миелокариоцитов за счет незрелых клеток гранулоцитарного ряда; в трепанобиоптате определяется замещение жировой ткани миелоидной. При хроническом лимфоидном лейкозе миелограмма характеризуется резким усилением лимфоцитарной метаплазии.

Инструментальные исследования. Для оценки выраженности лимфопролиферативного синдрома применяются УЗИ лимфатических узлов, селезенки, рентгенография грудной клетки, лимфосцинтиграфия, МСКТ брюшной полости и ряд других

Диагноз хронического миелолейкоза в классических случаях не представляет затруднений. Трудности обычно возникают в начальном периоде заболевания, когда еще нет четких лейкемических изменений крови и выраженных признаков системной метаплазии в органах. Дифференциальный диагноз следует проводить с лейкемоидной реакцией миелоидного типа, возникающей при различных инфекциях (сепсисе, туберкулезе), а также при метастазах рака в костный мозг. Опорными диагностическими критериями для хронического миелолейкоза являются следующие; наличие анемии, не свойственной лейкемоидной реакции; увеличение количества базофильных и эозинофильных гранулоцитов в лейкограмме, иногда гипертромбоцитоз; данные миелограммы, которая при миелолейкозе характеризуется увеличением количества миелокариоцитов и резким сдвигом влево, тогда как при лейкемоидной реакции миелограмма мало изменена; динамика картины крови (лейкемоидная реакция обычно исчезает с устранением вызвавшей ее причины, в то время как изменения в крови при миелолейкозе неуклонно прогрессируют). В период бластного криза дифференциальную диагностику необходимо проводить с острым лейкозом. Длительность течения процесса, а также степень метаплазии в органах в этих случаях не являются решающими критериями, если учитывать, с одной стороны, возможность раннего обострения хронического лейкоза, когда возникают известные трудности в определении времени возникновения и длительности течения заболевания, а с другой — наличие форм острого лейкоза, протекающих со значительным увеличением печени и селезенки. В подобных случаях опорными пунктами дифференциальной диагностики являются некоторые отличия в картине крови: наличие при хроническом миелолейкозе промежуточных форм между властными элементами и зрелыми гранулоцитами (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов), в то время как для острого лейкоза характерно лейкемическое зияние; наличие ацидофильнобазофильной ассоциации, отсутствующей при остром лейкозе; наблюдаемый иногда при хроническом миелолейкозе гипертромбоцитоз, тогда как при остром лейкозе уже с самого начала имеется тромбоцитопения. Течение хронического миелолейкоза волнообразное, со сменой обострений и ремиссий. При обострении все симптомы заболевания нарастают: появляются слабость, потливость, повышается температура тела, что связано с усиленным распадом лейкоцитов и наводнением крови белковыми продуктами (асептическая лихорадка), а иногда с присоединением вторичной инфекции (сепсиса, пневмонии и др.) Во время ремиссии процесс стабилизируется. В конечном итоге патологический процесс неуклонно прогрессирует. В терминальной стадии развивается картина властного криза, что является крайне неблагоприятным признаком и свидетельствует о близости смерти.

Лечение хронического лейкоза. На ранней доклинической стадии лечение неэффективно, поэтому больные подлежат динамическому наблюдению. Общережимные мероприятия предполагают исключение физических перегрузок, стрессов, инсоляции, электропроцедур и теплолечения; полноценное витаминизированное питание, длительные прогулки на свежем воздухе.

В развернутом периоде миелолейкоза назначается химиотерапевтическое лечение (бусульфан, митобронитол, гидроксимочевина и др.), при выраженной спленомегалии проводится облучение селезенки. Подобная тактика, хоть и не приводит к полному излечению, но существенно тормозит прогрессирование болезни и позволяет отсрочить наступление бластного криза. Кроме медикаментозной терапии, при хроническом миелоцитарном лейкозе используются процедуры лейкафереза. В ряде случаев излечение достигается с помощью трансплантации костного мозга.

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

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

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

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

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

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

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

С целью уменьшения массы лейкозных клеток проводится лейкаферез.

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

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

При переходе хронического миелолейкоза в терминальную стадию назначается высокодозная полихимиотерапия. В среднем после установления диагноза больные хроническим миелолейкозом живут 3-5 лет, в отдельных случаях – 10-15 лет. Также проводится цитостатическая терапия (хлорбутин, циклофосфамид), иногда в сочетании со стероидной терапией, облучением лимфоузлов, селезенки, кожи. При значительном увеличении селезенки выполняется спленэктомия. Применяется трансплантация стволовых клеток, однако ее эффективность еще требует подтверждения.

**11.Миелофиброз и остеомиелосклероз (клиника, диагностика, лечение)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**12.Прогноз продолжительности жизни больных**

Продолжительность жизни больных хроническим лимфоидным лейкозом может составлять от 2-3 лет (при тяжелых, неуклонно прогрессирующих формах) до 20-25 лет (при относительно благоприятном течении).

**Заключение**

**–** Действительно, значительные успехи препаратов ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), которые целенаправленно «убивают» лейкозные клетки, позволили радикальным образом изменить прогноз у пациентов с ХМЛ. Раньше такие больные жили 3-5 лет. Сегодня предполагается, что выживаемость больных ХМЛ не будет отличаться от продолжительности жизни в общей популяции. Однако, это, на мой взгляд, излишне оптимистичное мнение. Низкий риск прогрессии у больных ХМЛ отмечается только у больных при относительно низкой массе лейкозных Ph+клеток. Такое возможно лишь при строгом соблюдении всех правил лечения и использовании всего арсенала препаратов, которые позволяют добиться не только высокой эффективности лечения, но и обеспечить хорошее качество жизни. В ином случае прогноз далеко не столь благоприятен. По данным, которые предоставляют сегодня российские регионы, 10-летняя выживаемость составляет 70%. Наши данные: 12-летняя выживаемость в 80% случаев. Ежегодно от прогрессии лейкоза умирают 2-5% больных.

**Список используемых литератур**

1. Внутренние болезни / Под. Ред. Проф. Г. И. Бурчинского. ― 4-е изд., перераб. И доп. ― К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. ― 656 с.
2. Заяц Р.Г., Рачковская И.В. Основы общей и медицинской генетики: учеб. пособие. – Минск: Вышейшая школа, 1998. – 255 Обмен нуклеиновых кислот: Учебное пособие для вузов / Ф.К. Алимова, Т.А. Невзорова; под ред. Т.А. Невзоровой. – Казань: КГУ, 2009. – 62 с.br/>
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения): учебник для студентов медицинских вузов. – 3-е изд., доп. И испр. – СПб.: ЭЛБА-СПб, 2007. – 768 с.
4. Клинико-гематологическая характеристика больных при диагностике хронического миелолейкоза: анализ российских данных в рамках международного популяционного исследования (POPULATION BASED STUDY) / О. В. Лазарева, А. Г. Туркина, Е. Ю. Челышева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – № 1-S1. – С. 136-137.
5. Качество жизни больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы I и II поколения (обзор литературы) / Е. Ю. Федорова, К. В. Наумова, С. П. Кривова, Т. Ю. Степанова // Аспирант. вестн. Поволжья. – 2016. – № 1-2. – С. 120-125. Качество жизни пациентов с хроническим миелолейкозом / М. И. Савельева, И. Н. Самарина, О. С. Самойлова и др. // Кремлев. медицина. Клин. вестн. – 2012. – №1. – С. 60-64.