

Гродненский государственный  
медицинский университет

# ХРОНИЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЗ

Пырочкин В.М.

# Хронический миелолейкоз

- - **Хронический миелолейкоз** — злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из клеток предшественниц миелопоэза, морфологическим субстратом которой являются дифференцирующиеся и зрелые гранулоциты.
- - На долю его приходится около 20% среди всех лейкозов. В странах Европы по частоте ХМЛ занимает третье место после ОЛ и ХЛЛ. Ежегодная заболеваемость ХМЛ составляет 1-1,5 на 100000 населения. Мужчины составляют 55-60% больных возраст — чаще между 30-40 годами.

# Этиология

- Ионизирующая радиация
- Химические вещества – бензол и другие ароматические углеводороды
- Среди пострадавших от атомной бомбардировки японских городов Нагасаки и Хиросимы лейкоз развился через 11 лет в 30% случаев
- Среди лиц, получавших лучевую терапию по поводу анкилозирующего спондилита, ХМЛ развился в 20% случаев

# Этиология

- Среди женщин, которые получали лучевую терапию по поводу рака матки, ХМЛ диагностирован через 9 лет в 30% случаев.
- Маркерами генетической предрасположенности к хроническому миелолейкозу является наличие НhА – антигенов СW3 и СW4.

# ЭТИОЛОГИЯ

- Хронический МЛ является результатом злокачественной трансформации стволовой клетки, что доказывается:
- вовлечением в патологический процесс не только гранулопоэза, но и эритропоэза и тромбопоэза;
- наличием филадельфийской хромосомы (22q<sup>-</sup>) в эритроблестах, нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, макрофагах и мегакариоцитах;
- наличием одного и того же изофермента глюкозы-6-фосфатдегидрогеназы в перечисленных клетках, но не в фиброблестах и других соматических клетках у женщин с ХМЛ, которые являются гетерозиготами по изоферментам А и В.

# Классификация ХМЛ

## Клинические варианты

Типичная ХМЛ с филадельфийской хромосомой

Атипичная ХМЛ без филадельфийской хромосомы

Хронический МЛ у детей

## Морфологические варианты

Хроническая эозинофильная лейкемия

Хроническая базофильная лейкемия

Хроническая моноцитарная лейкемия

Хроническая нейтрофильная лейкемия

## Фазы клинического течения

Начальная фаза

Хроническая стабильная фаза

Фаза акселерации

Фаза бластного криза

# Типичный ХМЛ

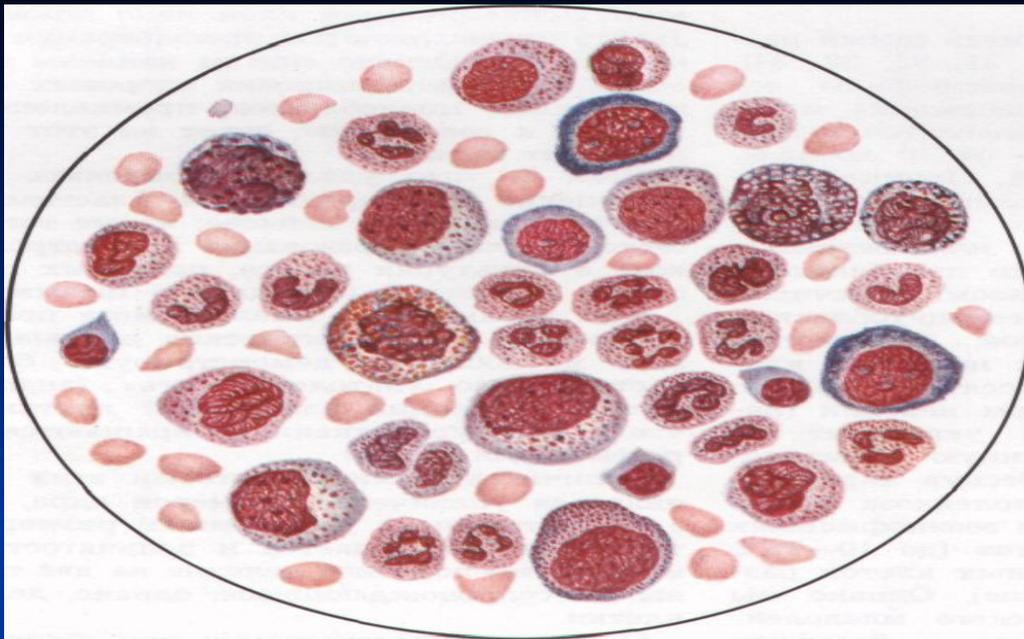
- **Начальная стадия** – характеризуется отсутствием патогномоничных симптомов. Но можно выявить: частые «простудные» заболевания немонтированную слабость, снижение работоспособности. Это симптоматика прогрессивно нарастает появляются боли в левом подреберье, небольшая потливость по ночам, снижение аппетита.

## *Общий анализ крови:*

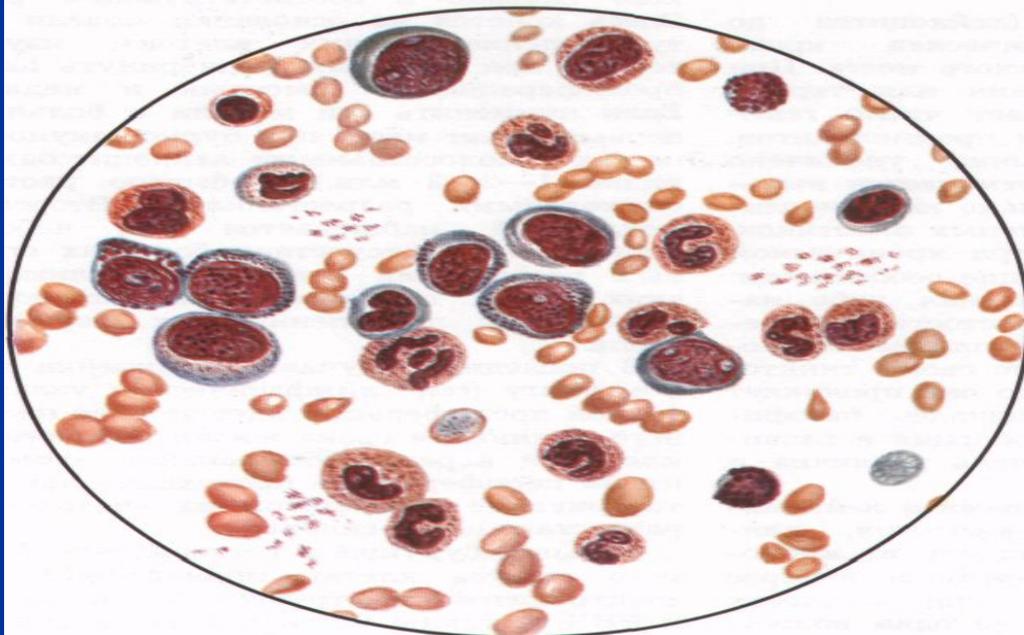
- Увеличение лейкоцитов до  $15-20 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево различной степени выраженности с появлением молодых форм гранулоцитов: промиелоцитов, миелоцитов;
- Содержание гранулоцитов до 85-95%;
- Характерно увеличение числа базофилов до 5-10%, нередко одновременным, увеличением числа эозинофилов до 5-8% (эозинофильно - базофильная ассоциация);
- Уменьшение числа лимфоцитов до 10-5%;
- Количество эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным или незначительно сниженным.

## *Исследование пунктата грудины*

- В миелограмме выявляется увеличение количества клеток гранулоцитарного ряда со сдвигом влево, увеличение мегакариоцитов. Количество бластов в миелограмме незначительно увеличено или остается на верхней границе нормы.

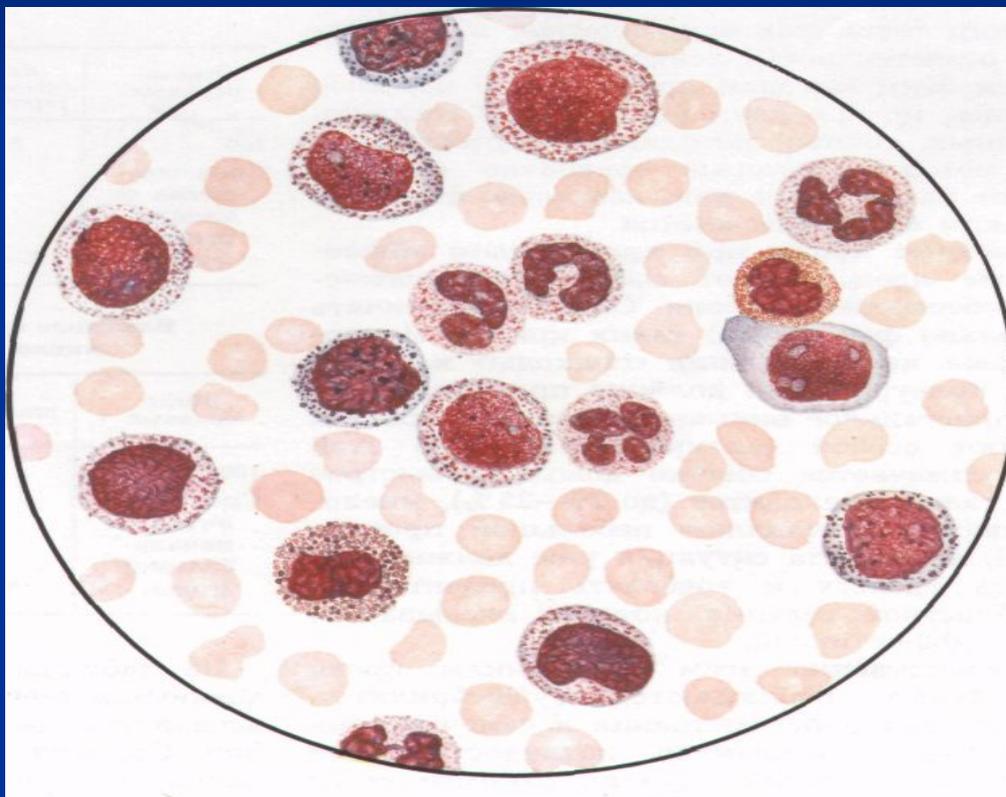


**Картина крови с  
хроническим  
миелолейкозом и  
высоким  
лейкоцитозом**



**Более «молодая» форма  
с большим  
содержанием про-  
миелоцитов (крупные  
базофильные клетки с  
нежным ядром).**

Картина крови при хроническом миелолейкозе  
Преобладают базофильные и нейтрофильные миелоциты;  
на 7 часах — эозинофильный миелоцит



# Хроническая стабильная фаза

В этой фазе имеется четкая клинико-гематологическая картина ХМЛ, стабильно протекающего.

**Жалобы:** слабость, ночная потливость, боли в левом подреберье, снижение массы тела, повышение температуры тела.

**Осмотр:** бледность кожи и слизистых, высыпание на коже (папулы, петехии), но не увеличены.

**Сердечно-сосудистая система** — проявления миокардиодистрофии.

**Органы дыхания:** склонность к инфекционно-воспалительным заболеваниям.

**Органы пищеварения:** хронические гастриты со сниженной секреторной функцией, у 14% больных — язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки.

## Хроническая стабильная фаза

**Наиболее характерно:** спленомегалия у 90-95% больных, сопровождается болевым синдромом. Увеличение печени у 50-60% больных обусловлено лейкемической инфильтрацией.

**Поражение органов мочевого выделения** – частое развитие пиелонефрита, мочекислый диатез (много уратов из-за распада лейкозных клеток) и развитие мочекаменной болезни. У мужчин – импотенция и приапизм.

**Костно-мозговая система:** артралгии, боли в костях, участки остеолиза, остеопатрофия.

**Органы зрения:** лейкозные полосы инфильтратов и кровоизлияние величины.

**Поражение нервной системы** – не имеет ярких клинических проявлений.

# Общий анализ крови:

- Лейкоцитоз, лейкоцитов до  $50-300 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением молодых форм гранулоцитов. Количество бластов 1-2%. Характерно: наличие всех переходных форм, гранулоцитарного ряда.
- Увеличение количества базофилов и эозинофилов, количество базофилов увеличивается до 10-15%;
- Снижено абсолютное количество лимфоцитов;
- Анемия нормохромная, гемоглобин не ниже 100г/л.

# Миелограмма:

- мозг гиперклеточный, содержание миелокариоцитов и мегакариоцитов увеличено, повышено количество гранулоцитов, определяются все элементы гранулоцитарного ряда. Количество бластов не превышает 10% от числа всех клеток. Эритропоэз снижен. Соотношение гранулоциты/эритроциты 10:1-30:1 (норма 2:1-4:1)

# Биохимический анализ крови:

- Повышенное содержание мочевой кислоты;
- Повышенное содержание витамина  $B_{12}$  и транскобаламина I и III за счет увеличения их продукции гранулоцитами;
- Повышение ЛДГ,  $K^+$ ,  $Ca^+$ , особенно при резком обострении заболевания;
- Гипогликемия за счет утилизации глюкозы гранулоцитами;
- Снижение холестерина коррелирует с малой продолжительностью жизни

## Критерии хронической фазы миелолейкоза

- Сочетанное или изолированное увеличение размеров селезенки и печени;
- Содержание лейкоцитов в периферической крови более  $80 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево с общим количеством миелобластов и промиелоцитов более 4%;
- Общая клеточность костного мозга более  $350 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- Общее количество бластов и промиелоцитов в костном мозге более 8%;
- Содержание клеток нейтрофильного ряда в костном мозге более 85%;

## Критерии хронической фазы миелолейкоза

- Содержание клеток нейтрофильного ряда в костном мозге более 85%;
- Содержание клеток эритроидного ряда в костном мозге менее 5%;
- Общее количество клеток базофильного и эозинофильного рядов в костном мозге более 6,5%;
- Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов периферической крови не более 20%;
- Гиперплазия гомопоэтической ткани за счет клеток гранулоцитарного ростка в костном мозге.

Продолжительность фазы может колебаться от 2 до 10 лет.

# Спленомегалия при тяжелой форме хронического миелолейкоза



## Фаза миелопролиферативной акселерации

- Трактуются как фаза обострения болезни или прогрессирование. Развивается поликлоновый характер процесса. Течение становится злокачественным, резко увеличиваются все субъективные и объективные проявления заболевания. Отмечается экстрамедуллярный опухолевый рост (увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки). Клиника напоминает проявления острого лейкоза.

## Общий анализ крови:

Изменения схожи как и при стабильной фазе, однако, значительно более выражены. Наблюдается значительная анемия, резко увеличено количество лейкоцитов. Много молодых клеток гранулоцитов, одного ряда, увеличивается количество бластов до 15%, базофилов до 20% и более. Эозинофилов. Количество тромбоцитов разное ( $\uparrow\downarrow$ ), появляются мегатромбоциты

# Миелограмма:

- Увеличение промиелоцитов и бластных клеток до 10% и более;
- Возрастание базофилов и эозинофилов;
- Снижение мегакариоцитов;
- Большая редукция красного кровяного ростка.

**Трепанобиопсия подвздошной кости:**  
возрастает количество гранулоцитов, бластов и промиелоцитов.

## Критерии диагностики фазы акселерации ХМЛ:

- 15% и более бластных клеток в периферической крови;
- 30% и более бластных клеток и промиелоцитов в периферической крови;
- 20% и более базофилов в периферической крови;
- менее  $100 \times 10^9$  тромбоцитов;
- новые хромосомные аномалии;
- потребность в увеличении дозы цитостатиков для контроля над течением заболевания;

## Критерии диагностики фазы акселерации ХМЛ:

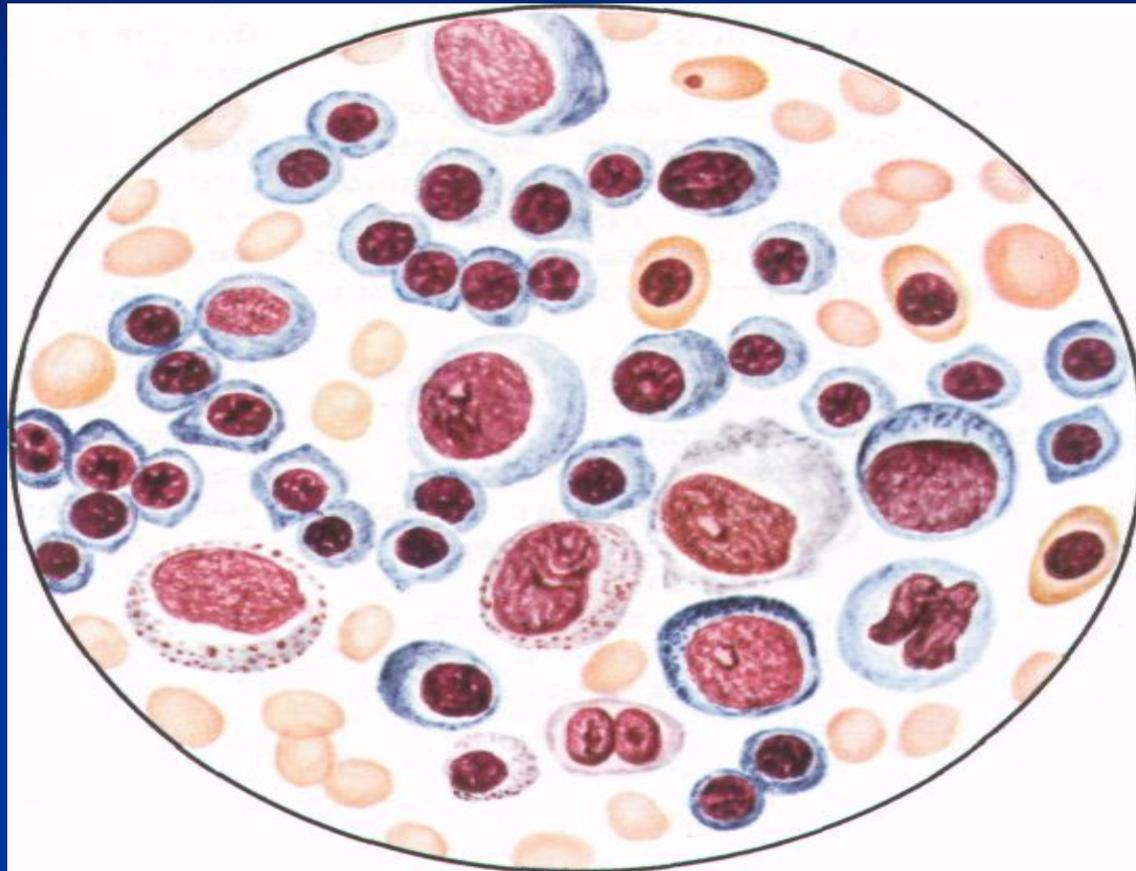
- спленомегалия, не контролируемая терапией;
- развитие фиброза костного мозга;
- 10% и более базофилов и эозинофилов в костном мозге;
- триада: лейкоциты  $> 5 \times 10^9 / \text{л}$ , Нт  $< 25\%$ .  
Тромбоциты  $< 100 \times 10^9 / \text{л}$ , не контролируемые терапией;
- необъяснимая лихорадка и боли в костях.

# Бластный криз

## Общий анализ крови:

- выраженная нормохромная анемия с исчезновением ретикулоцитов;
- лейкоцитоз (возможна лейкопения);
- нейтропения;
- значительное увеличение количество бластов до 30; и более;
- феномен «провала» в лейкоцитарной формуле, как при остром лейкозе;
- тромбоцитопения;
- увеличение базофилов зрелых или молодых форм.

**Картина крови при терминальном обострении базофильной формы хронического миелолейкоза.  
Преобладают атипичные клетки с уродливым ядром и базофильной зернистостью.**



# Бластный криз

## Миелограмма:

1. Увеличение количества бластов до 30% и более;
2. Уменьшение количества зрелых гранулоцитов;
3. Значительное снижение мегакариоцитарного и эритроцитарного ростка;

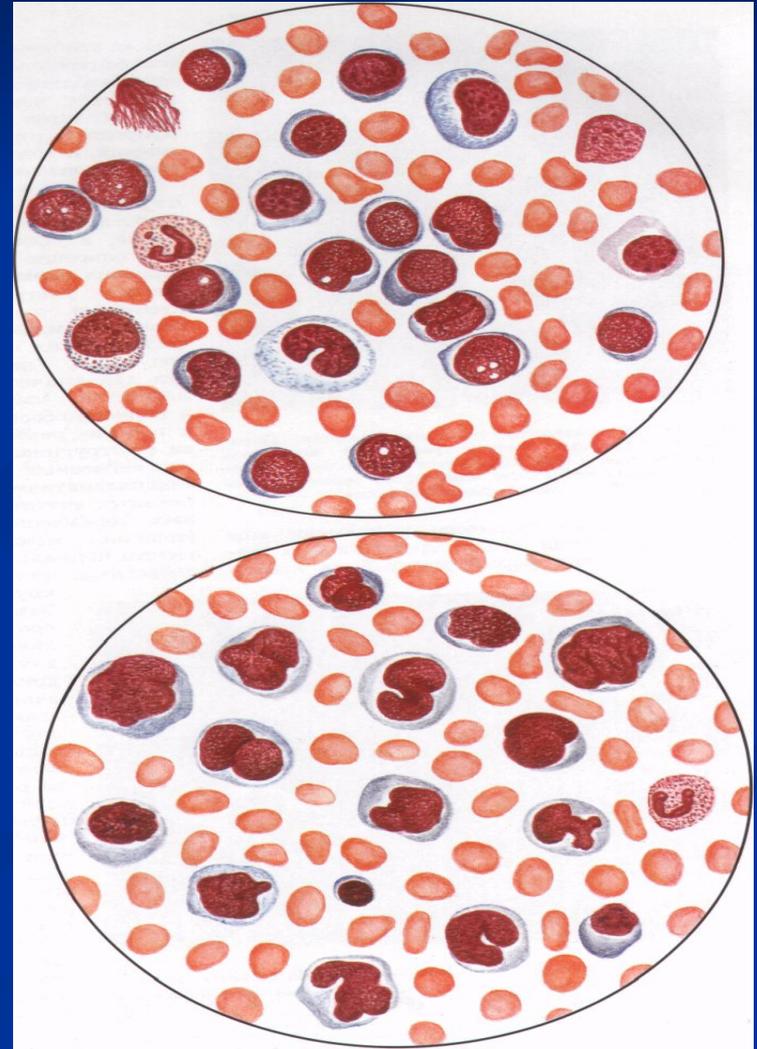
# *Морфология бластов*

- Миелобластный;
- Лимфобластный;
- Промиелоцитарный;
- Миеломонобластный;
- Монобластный;
- Эритробластный;
- Мегакариобластный;
- Недифференцированный;
- Смешанный.

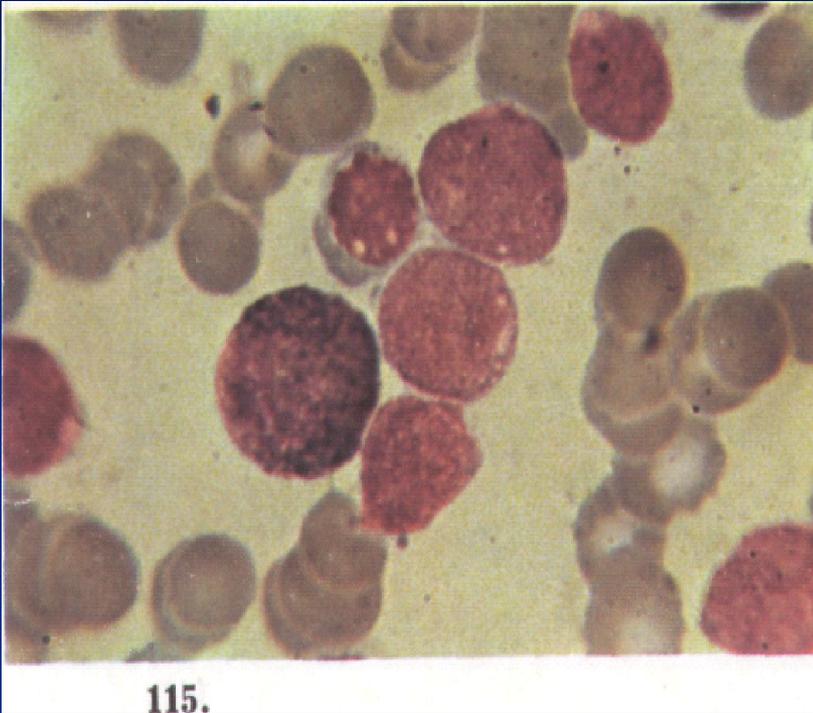
# Пунктат костного мозга

Гемоцитобластная метаплазия костного мозга. Такая же картина периферической крови. В препарате почти сплошь гемоцитобласты.

В костном мозгу (пунктат) отмечаются атипичные гемоцитобласты (парагенерации).



# Бластные клетки



Пунктат костного мозга  
ребенка 7 лет с острым  
лимфобластным лейкозом

# Прогноз при ХМЛ

## Неблагоприятные прогностические признаки ХМЛ:

- Возраст  $> 60$  лет;
- Симптомы интоксикации (слабость, потливость, потеря веса);
- Гепатомегалия  $4$  см;
- Спленомегалия  $\geq 5$  см;
- Анемия  $\leq 100$  г/л;
- Увеличение количества бластов в крови  $> 3\%$ , костном мозге  $\geq 5\%$ ;
- Увеличение количества базофилов в крови  $\geq 7\%$ ;
- Увеличение количество эозинофилов в крови  $\geq 4\%$ ;
- Тромбоцитоз  $> 500 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- Лейкоцитоз  $> 100 \times 10^9 / \text{л}$ .

# Лечение ХМЛ

## ■ Миелосан

При невысоком лейкоцитозе ( $15,0-30 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и не увеличенной или незначительно увеличенной селезенке доза миелосана 2 мг 2-3 раза в неделю оказывается достаточной для снижения лейкоцитов до  $8,0-10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ .

С высоким лейкоцитозом ( $100,0-500,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), больших размерах селезенки назначают 6-8 г препарата ежедневно в течение 2-4 месяцев удается добиться желаемого эффекта снижения лейкоцитоза.

При снижении количества лейкоцитов до  $7,0-15,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , больного переводят на поддерживающее лечение с дозами миелосана 2 мг 1-3 раза в неделю.

Больным с высоким лейкоцитозом назначается одновременно аллопуринол в дозах 600-800 мг в сутки.

# Лечение ХМЛ

В 1996 году появилось первое сообщение о применении при лечении ХМЛ **гидроксимочевины**, которая влияет на более зрелые клетки, обеспечивая быстрое, но кратковременное снижение количества лейкоцитов. Выпускается в капсулах по 500 мг. Назначают 40 мг/кг в сутки с уменьшением дозы до 2 г при снижении лейкоцитов

## *Лечение ХМЛ*

**Рекомбинатный интерферон** - ежедневные дозы 2-4 МИ/м<sup>2</sup>, (МИ – 1000000ЕД) вызывали снижение лейкоцитов до  $9,0 \times 10^9$ /л у 31-38% больных.

Предложены следующие схемы: лечение ХМЛ следует начинать с цитостатического препарата, лучше всего гидроксимочевины. Может быть использован и миелосан. При снижении количества лейкоцитов до  $10,0 \times 10,9$ /л показано лечение  $\lambda$ -интерференом.

Применяется рекомбинатный интерферон в сочетании с малыми дозами цитобарина

# Лечение ХМЛ

- В последние годы стали применять препарат **Гливек** - ингибитор VCr-Abl тирозиновой кислоты.
- Вторая линия – дазанитиб – ингибитор киназ
- Нилотиниб – деривант амидопиридина
- Применяется аллогенная трансплантация костного мозга, стволовых клеток.

# Хронический лимфолейкоз

- Клональное лимфопролиферативное неопластическое заболевание, характеризующееся пролиферацией и увеличением в периферической крови количества зрелых лимфоцитов на фоне лимфоцитарной инфильтрации костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и других органов.
- Клеточный субстрат – морфологически зрелые лимфоциты ( $\beta$ -лимфоциты ~ 95%, Т-лимфоциты – 5%). В странах Европы на долю его приходится 30% среди всех лейкозов. Ежегодная заболеваемость составляет в этих странах 3-3,5 на 100000 населения, а среди лиц старше 65 лет – до 20 на 1000000 населения. Около 70% заболевают между 50 и 70 годами.

# Клиническая картина

## Формы:

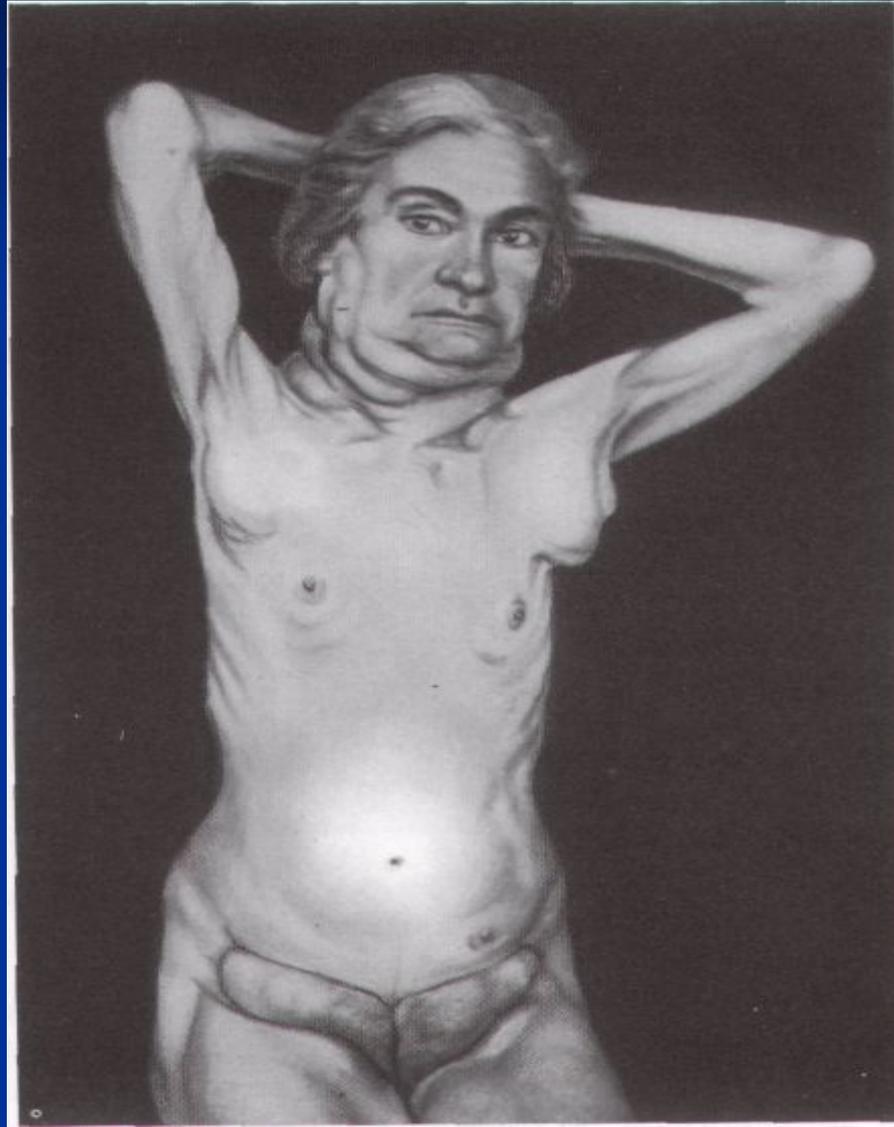
- доброкачественная;
- прогрессирующая;
- спленомегалическая;
- абдоминальная;
- опухолевая;
- костномозговая;
- пролимфоцитарная.

# Периоды заболевания

## Начальный период

- Начало доброкачественного и прогрессирующего вариантов типичной формы практически одинаково, без особых проявлений.
- Основными клиническими проявлениями ХЛЛ являются на этой стадии увеличение лимфатических узлов, лейкоцитоз и лимфоцитоз.
- Второй характерный признак ХЛЛ в начальном периоде – лейкоцитоз ( $10-30 \times 10^9 / \text{л}$ ) и увеличение количества лимфоцитов до 60-80%.

# Лимфатические узлы



При Т-клеточном варианте ХЛЛ наблюдаются неспецифические проявления кожи: экзема, псориаз, крапивница, нейродермит, грибковые поражения кожи, герпес зостер



# Клинические проявления

- **Селезенка и печень:** спленомегалия может способствовать тромбоцитопении. При значительном увеличении лимфоузлов в области воротной вены может развиваться портальная гипертензия.
- **Желудочно-кишечный тракт:** лейкемическая инфильтрация слизистой оболочки ЖКТ – язвенное поражение слизистой желудка, развитие синдрома мальабсорбции.
- **Легкие:** лейкемическая инфильтрация легких, плевры.
- **Сердце:** миокардиодистрофия.
- **Почки:** лейкемическая инфильтрация.
- **ЦНС:** поражение бывает редко выраженным.

# Общий анализ крови:

**лейкоцитоз**, общее количество превышает  $50 \times 10^9 / \text{л}$ , резкое увеличение лимфоузлов. Достоверное увеличение лейкоцитов  $10 \times 10^9 / \text{л}$ . характерный признак ХЛЛ – появление клеток Боткина-Гумпрехта – полуразрушенных ядер лимфоцитов. У 50% больных обнаруживается нормохромная анемия, обусловленная:

1. лейкозной инфильтрацией костного мозга;
2. появление антител класса IgG к эритроцитам;
3. повышенным разрушением эритроцитов в селезенке

# Лабораторные данные

- **Миелограмма:** лимфоидная инфильтрация. Лимфоциты составляют 30% и более, до 60%. Значительное уменьшение гранулоцитов.
- **Трепанобиопсия:** применяется редко, только с целью дифференциальной диагностики.
- **Пункция лимфоузлов:** зрелые лимфоциты, их пролиферация.
- **Пункция селезенки:** пролиферация лимфоцитов до 90-98%.
- **Общий анализ мочи:** протеинурия, микрогематурия.
- **Биохимический анализ крови:** повышение активности ферментов печени и билирубина.
- **Иммунологический анализ крови:** типичная  $\beta$ -клеточная форма. Снижение Т-лимфоцитов хелперов, повышение Т-супрессоров.
- **Появление аутоиммунных нарушений:** анемии, тромбоцитопении.

# Терминальная стадия

Может трансформироваться в:

1. **В синдром Рихтера** – переход ХЛЛ в диффузную, агрессивную крупноклеточную иммунобластную лимфосаркому, состоящую из крупных лимфоцитов. Продолжительность жизни составляет 6-12 месяцев.
2. **В пролимфоцитарный лейкоз до 15%**, характерна прогрессирующая спленомегалия с продолжительностью жизни 9 месяцев.
3. **В острый лейкоз до 2%**.

**Прогноз болезни:** выздоровление не наблюдается. Средняя продолжительность жизни от нескольких месяцев до 20 лет. После начала химиотерапии (при прогрессировании заболевания) 4-6 лет.

# ЛЕЧЕНИЕ ХМЛ

Наибольшее распространение в 70-80-х годах получили схемы СОР, СИОР, САР.

## СОР:

Циклофосфан  $400 \text{ мг/м}^2$  в сутки в/в с 1 по 5 день;

Винкристин –  $1,4 \text{ мг/м}^2$  в 1 день;

Преднизолон –  $60 \text{ мг/м}^2$  с 1 по 5 день внутрь.

## САР:

Циклофосфан -  $500 \text{ мг/м}^2$  в/в в сутки в 1 день;

Адриамицин -  $50 \text{ мг/м}^2$  1 день в/в;

Преднизолон -  $60 \text{ мг/м}^2$  внутрь с 1 по 5 день.

# ЛЕЧЕНИЕ ХЛЛ

- Изучено влияние **флюдобарина** показана его эффективность, считают этот препарат средством «терапии спасения». Назначают  $25 \text{ мг/м}^2$  5 дней подряд каждые 28 дней.
- Применяют пентостатин, бендамустин, аботокласт
- Больным моложе 60 лет показана трансплантация костного мозга или стволовых клеток, если неэффективен флюдобарин.
- Используют лейкоцитолиз
- В последние годы применяются моноклональные антитела (ритуксимаб, алектумаб) при ХЛЛ.
- При увеличении отдельных групп лимфоузлов и селезенки применяют лучевую терапию.
- Показана малая эффективность  $\lambda$ -интерферона

## Производят спленэктомию при:

- Спленомегалии, не поддающейся влиянию цитостатической и лучевой терапии;
- Частых инфарктах селезенки;
- Аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, не поддающейся лечению глюкокортикоидами;
- Варианте с преимущественной спленомегалией.

# Глюкокартикоиды используют при

- Аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении;
- Когда невозможно использовать лучевую и цитостатическую терапию;
- Цитопении, вследствие лечения цитостатиками;
- Проведении курсов полихимиотерапии, включающий преднизолон.

Для лечения инфекционно-воспалительных процессов назначают антибиотики широкого спектра действия.

Спасибо за внимание