

# Зрелые клетки крови

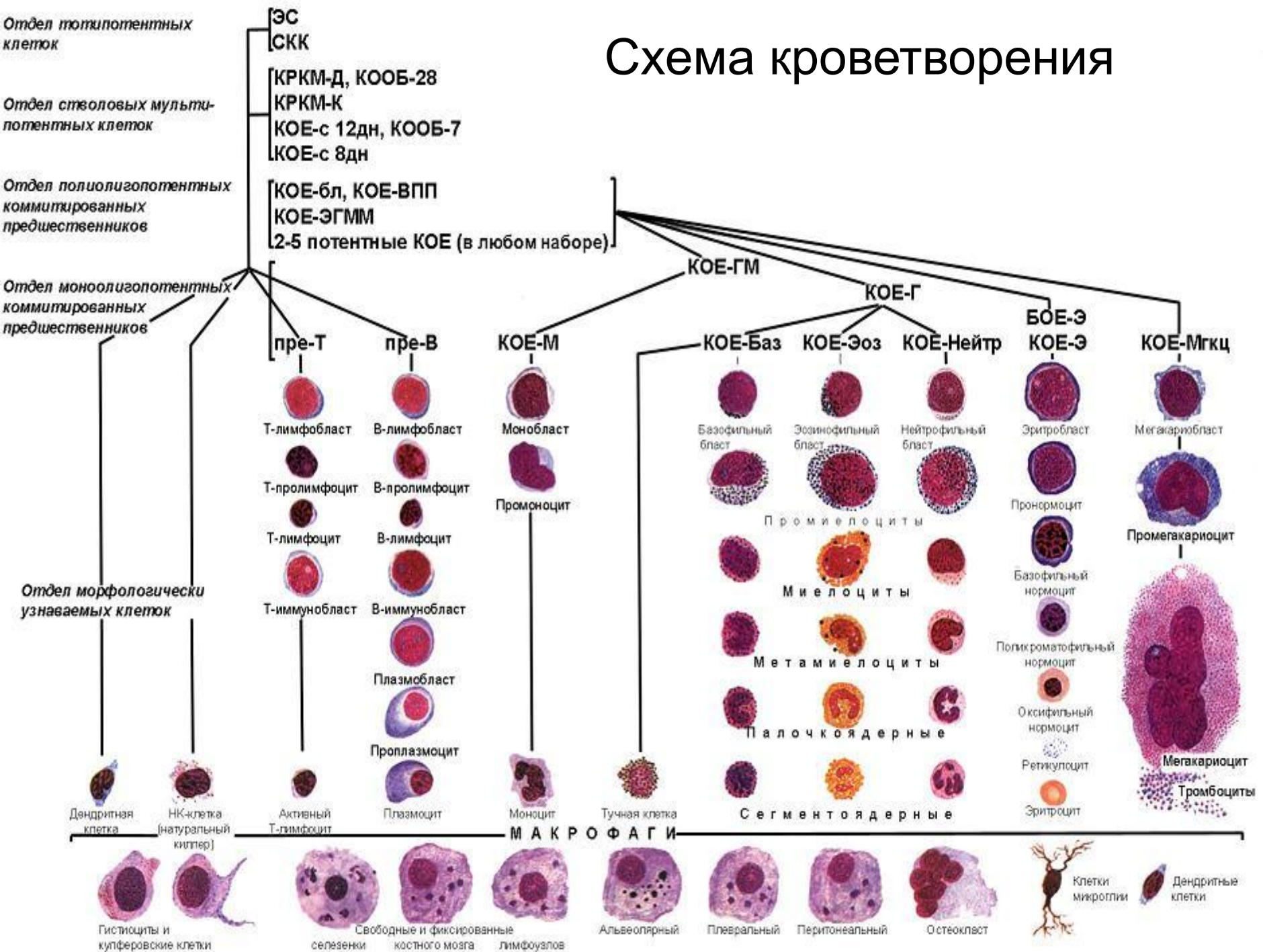
- Эритроциты
- Тромбоциты

- Лейкоциты
  - Гранулоциты
    - Базофилы
    - Нейтрофилы
    - Эозинофилы
  - Моноциты
  - Лимфоциты
    - Т-лимфоциты
    - В-лимфоциты

# Кроветворение

- Стволовая клетка (0,01%)
- Полипотентные клетки-предшественники
- Унипотентные клетки-предшественники
- способность к пролиферации
- способность к дифференцировке
- Имеют рецепторы к колониестимулирующим факторам
- Могут дифференцироваться в один росток

# Схема кроветворения



# Эритропоэз

(Продолжительность эритропоэза около 12 суток, стимулирующий фактор – эритропоэтин, вырабатывается на 90% в почках)

- Пронормоцит (из него обр. 16 эритроцитов)
- базофильные, полихроматофильные и оксифильные нормоциты.
- ретикулоцит (0,5-2% эритроцитов)
- Зрелый эритроцит (живет 120дней)

# Нейтрофилопоз

Продолжительность нейтрофилопоза - 6-10 дней, стимуляторы-ИЛ3, КСФ (колониестимулирующие факторы)

- Миелобласт
- Промиелоцит
- Миелоцит
- Метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный гранулоциты

90% всех нейтрофилов находится в костном мозге, 2-3% в периферической крови (1/2 из них циркулирует, 1/2 расположена пристеночно) и 7-8% - в тканях; в анализе крови мы определяем 1-1.5% всех нейтрофилов

В периферической крови нейтрофилы находятся в среднем 6-10 часов, а затем попадают в ткани, где существуют 1-4 дня

Основная задача нейтрофилов, противoinфекционная защита, выполняется с помощью хемотаксиса (мобилизации и миграции), фагоцитоза микроорганизмов и внутриклеточного уничтожения и переваривания. В ходе выполнения своей задачи нейтрофилы погибают.

# Эозинофилы

- Эозинофилопоэз происходит в костном мозге и во многом сходен с нейтрофилопоэзом.
- Их гранулы содержат «основной протеин». Кроме того, эозинофилы содержат кристаллы Шарко-Лейдена, впервые описанные при лейкозе, а затем выявленные в мокроте больных бронхиальной астмой.
- Продолжительность пребывания эозинофилов в крови - до 15 часов.
- Основными функциями эозинофила являются участие в аллергических реакциях, противопаразитарная защита организма и удаление фибрина, возникшего в ходе воспалительных процессов. Следует отметить, что эозинофилы купируют, а не индуцируют аллергические реакции (реакции гиперчувствительности немедленного типа).

# БАЗОФИЛЫ

- Количество базофилов в периферической крови меньше, чем других клеток. Отличительным признаком базофилов являются темные цитоплазматические гранулы, которые содержат гепарин и гистамин. Считается, что после перехода в ткани базофилы превращаются в тучные клетки, но это мнение разделяют не все. Тучные клетки имеют на поверхности рецепторы к иммуноглобулину E. Основная функция базофилов и тучных клеток - участие в аллергических и воспалительных реакциях.

# МОНОЦИТОПОЭЗ

- Моноцитопозэ происходит в костном мозге и во многом сходен с нейтрофилопозом. В моноцитопозе выделяют несколько морфологически различаемых стадий: монобласт, промоноцит и моноцит.
- Среднее время пребывания моноцитов в крови - 8-16 часов.
- Моноциты, попадая в ткани, дифференцируются в макрофаги, которые могут обладать специальными функциями в зависимости от локализации тканей (в частности макрофаги могут уничтожать опухолевые клетки). Продолжительность пребывания макрофагов в тканях - до нескольких лет



# Лимфоцитопозэ

- Выделяют три основных вида лимфоцитов, Т-, В-лимфоциты и большие гранулярные лимфоциты.
- Все три вида лимфоцитов происходят из костномозговых клеток-предшественниц лимфоцитопозэа.
- Т-лимфоциты в норме составляют 70-80% лимфоцитов периферической крови. Т-лимфоциты - важная составная часть клеточного иммунитета.
- В-лимфоциты составляют 10-15% лимфоцитов периферической крови. Основной функцией В-лимфоцитов является продукция антител - иммуноглобулинов, участвующих в иммунных реакциях
- Большие гранулярные лимфоциты составляют 10-15% лимфоцитов периферической крови. Эти клетки участвуют в реакциях антителонезависимой клеточной цитотоксичности, а также обладают способностью к неиммунному неантителозависимому уничтожению клеток-мишеней, обычно злокачественных

# ТРОМБОЦИТОПОЭЗ

- Тромбоциты, участвующие в гемостатических реакциях, представляют собой фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов дискоидной формы, размером 1-2 мкм. Продолжительность пребывания тромбоцитов в кровеносном русле в норме составляет 7-8 суток. Из одного мегакариоцита образуется в среднем 5000 тромбоцитов.
- В зависимости от зрелости принято выделять мегакариобласты, промегакариоциты и мегакариоциты. По мере дифференцировки ploидность клеток возрастает (от 4N до 32N)
- Процесс дифференцировки мегакариоцитов и образования тромбоцитов регулируется с помощью недавно идентифицированного тромбопоэтина.

# Гемобластозы

- Гемобластозы- опухоли, возникшие из кроветворных клеток
- Лейкозы- гемобластозы, при которых опухолевыми клетками заселен костный мозг
- Гематосаркомы – опухоли из кроветворных клеток, разрастающиеся вне костного мозга

# Свойства гемобластозов

- Системность поражения (обусловлена ранним метастазированием в органы кроветворения)
- Угнетение нормального кроветворения
- Происходят из одной мутировавшей клетки (клон). Часто имеются хромосомные aberrации (филадельфийская хромосома)
- В процессе развития наблюдается опухолевая прогрессия (изменение свойств), связанная, по-видимому, с повторными мутациями в пределах клона

# Этиология гемобластозов

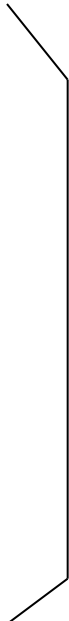
- Ионизирующее излучение (ХМЛ, ОЛ)
- Химические мутагены (бензол, цитостатики - алкилирующие агенты (хлорамбуцил, мельфалан) /индукция вторичных лейкозов/).
- Вирусы (Эпштейна-Барра, Человеческий вирус Т-клеточного лейкоза)
- Наследственность (в т.ч. хромосомные болезни)
- Приобретенный иммунодефицит
  - СПИД
  - Иммуносупрессия при трансплантациях и при лечении аутоиммунных болезней

# Классификация лейкозов

- Острые лейкозы – злокачественные новообразования, источником которых является патологический клон молодых (бластных) клеток
- Хронические – образуются из морфологически зрелых клеток
- Миелодиспластические синдромы - Гетерогенная группа нарушений у лиц старше 50 лет, характеризующихся периферическими цитопениями (одного или более ростков гемопоэза) при наличии нормо- или гиперцеллюлярного костного мозга и диспластического созревания клеток костного мозга, одного или более ростков; у 25-50 % больных заболевание прогрессирует в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) синдромы часто относят к предлейкозу.

# Острые лейкозы

- Лимфобластный
- Миелобластный
- Монобластный
- Миеломонобластный
- Промиелоцитарный
- Эритромиелоз
- Плазмобластный
- Мегакариобластный
- Малоцентный
- Недифференцируемый



Острые  
нелимфобластные  
лейкозы

# ФАВ- классификация (French-American-British).

- существуют три варианта ОЛЛ - L1, L2, L3 и семь вариантов ОМЛ:
- M0 - недифференцированный ОМЛ;
- M1 - миелобластный лейкоз без созревания клеток;
- M2 - миелобластный лейкоз с неполным созреванием клеток;
- M3 - промиелоцитарный лейкоз;
- M4 - миеломоноцитарный лейкоз;
- M5 - монобластный лейкоз;
- M6 - эритролейкоз;
- M7 - мегакариобластный лейкоз.
- В соответствии с экспрессируемыми антигенами ОЛЛ делится на Т-клеточный и В-клеточный типы



# Распространенность

- ОЛЛ наиболее часто возникает в возрасте 2 - 10 лет (пик в 3 - 4 года), затем распространенность заболевания снижается, однако после 40 лет отмечается повторный подъем. ОЛЛ составляет около 85% лейкозов, встречающихся у детей. ОМЛ, напротив, наиболее часто встречается у взрослых, причем частота его увеличивается с возрастом.

# СИМПТОМЫ

- Угнетение нормального кроветворения
  - Анемия
  - Инфекции (в т.ч. вирусные, грибковые)
  - Геморрагический синдром
- Опухолевые разрастания
  - Боли в костях
  - Увеличение печени, селезенки, лимфоузлов
  - Нейролейкемия
  - Поражение кожи 1) специфические изменения; 2) изменения – “сателлиты”; 3) инфекционные поражения кожи; 4) вторичные изменения при химиотерапии.
  - Поражение других органов (яички, десны, почки, миокард, легкие)

# Стадии лейкоза

- Начальная (доклиническая)
- Развернутый период
- Ремиссия
  - Полная (до 5%бластов)
  - Неполная
  - Выздоровление (Полная 5-летняя ремиссия)
- Рецидив
- Терминальная стадия

# Диагностика

- Периферическая кровь
- Пунктат костного мозга (стерильная пункция)
- Биоптат костного мозга (Трепанобиопсия)
- Микроскопия
  - Световая
  - Электронная
  - Цитология
- Цитохимия
- Иммунология

# Острый миелобластный и миеломонобластный лейкозы

(80-90% у взрослых и до 15% у детей)

- Гранулоцитопения
  - Лихорадка
  - Некротическая ангина
- В дебюте нет увеличения лимфоузлов, печени, селезенки, редко нейролейкемия
- Частота ремиссий-60-80%
- Продолжительность жизни- до 3 лет
- Выздоровление – 40-60% (моложе 55 лет) и 20%- в возрасте старше 55 лет

# Лечение о. нелимфобластного лейкоза

- Индукция ремиссии:
  - Цитозар  $100\text{мг/м}^2$  + рубомицин  $45\text{мг/м}^2$  (7+3, 5+2)
  - Рубомицин (Дауномицин) + Цитозар + Тиогуанин (ДАТ)
  - Адриабластин + винкристин + преднизолон + цитозар (АД-ОАР)
  - Профилактика нейролейкемии (цитозар э/л  $100\text{мг}$ )
- Повторный курс (при необходимости)
- Поддерживающее лечение (1-2 курса в мес)

# Лечение ОНЛЛ у детей

- При остром нелимфобластном лейкозе у детей в 78 % случаев ремиссии удается добиться по следующей схеме, состоящей из 2 этапов:
- 1 этап – предварительный, рассчитан на уменьшение плацдарма опухоли. Цитозар 40 мг/м<sup>2</sup> в течение 7 дней, Тиогуанин в те же дни внутрь по 30 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов.
- 2 этап, назначается без перерыва и продолжается 4 недели. Тиогуанин по 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов, Преднизолон по 60 мг/м<sup>2</sup>\*сут ежедневно (отменяя с 5-ой недели постепенно), Винкристин 2 мг 1 раз в неделю, Адриабластин по 25 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю, Цитозар по 75 мг/м<sup>2</sup>\*сут
- 3 этап так же длится 4 недели и назначается без перерыва. Чаще всего эти 4 недели представляют собой ремиссию. Тиогуанин и Цитозар в той же дозе, что и во 2-ом этапе, Циклофосфан по 500 мг/м<sup>2</sup>\*сут, Адриабластин 1 раз в 2 недели в той же дозе.
- В течение этих 4-х недель также проводится профилактика нейролейкемии: облучение головы и 5 внутрилюмбальных пункций метотрексата. Этот этап терапии служит началом поддерживающей терапии, которая будет продолжаться в течение 2-х лет.

## О.промиелоцитарный лейкоз (3,8%взр.)

- Выраженный геморрагический синдром (ДВС-синдром, обусловленный избытком тромбопластина в лейкозных клетках)
- Медленное нарастание опухолевой интоксикации («медленный» лейкоз)
- Позднее вовлечение печени, селезенки, лимфоузлов
- При естественном течении – смерть от геморрагий в течение месяца (ОНМК)
- На фоне лечения частота ремиссий 80%, продолжительность жизни – до 2-3 лет



# О.промиелоцитарный лейкоз- лечение

- Лечение ДВС-синдрома
  - Гепарин
  - Контрикал
  - Кровезаменители(свежезамороженная плазма, тромбовзвесь
  - Преднизолон (большие дозы)
- Рубомицин+ цитозар

# О.монобластный лейкоз (6,3%взр, 2,6%дет)

- По течению близок к ОМЛ,но
  - Чаще выраженная нейтропения (некротические ангины, стоматиты)
  - Чаще инфильтрация десен
  - Иногда появляются парапротеины
- Частота полных ремиссий – около 60%
- Лечение – как при ОМЛ

# Острый эритромиелоз(5%взр, 0,6%дет)

- Анемия
- Легкая иктеричность
- Эритрокариоциты в крови
- Чаще нет увеличения печени, селезенки, лимфоузлов
- Средняя продолжительность жизни – 6 мес.
- Редкость полных ремиссий
- Отсутствие эффективных схем лечения

# Острый мегакариобластный лейкоз (редко)

- Не имеет характерных клинических особенностей
- Часто сопровождается миелофиброзом
- Часто невысокий % бластов («малоцентный»)
- Плохая эффективность ХТ

# Острый малопроцентный лейкоз

- Рефрактерная нормохромная анемия
- Медленное прогрессирование
- Небольшой (до 30) % бластов
- Не требует активной цитостатической терапии (используется преднизолон 20 мг/сут с возможным подключением небольших доз меркаптопурина или цитозара)
- Повторные гемотрансфузии

# Особенности вторичных (индуцированных) лейкозов

- Индуцированные лейкозы отличаются от спонтанных как особыми клиническими (нередко предшествующая дебюту опухоли миелодисплазия, резистентность лейкоза к проводимому лечению, плохой прогноз), так и цитогенетическими особенностями.
- Чаще – после 50 лет
- Глубокая цитопения
- Выражен фиброз костного мозга
- Редкость и нестойкость ремиссий

# Острый лимфобластный лейкоз

- 85% у детей и 10-15% у взрослых
- Высокая частота поражения лимфоузлов (54%) и селезенки (71%), что обуславливает клинику (кашель, одышка, боли в животе и др.)
- Оссалгии (голени)
- Быстрое развитие нейролейкемии и поражения яичек
- Частота ремиссий у детей -94%, у взрослых-80%
- Частота выздоровлений у детей- до 70% у взрослых – 20-35%

# Лечение ОЛЛ и недифференцированной формы у детей

- Винкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  1р в 7 дней в/в, преднизолон  $40 \text{ мг/м}^2$  в день
- Винкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  1р в 7 дней в/в, преднизолон  $40 \text{ мг/м}^2$  в день + рубомицин  $60 \text{ мг/м}^2$  в 10 и 11 дни
- Винкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  1р в 7 дней в/в, преднизолон  $40 \text{ мг/м}^2$  в день + аспарагиназа  $100 \text{ ЕД/кг}$  в/в - 10 дней (после 4-6 нед. Преднизолона и винкристина)
- При достижении ремиссии – закрепляющие курсы СОАР
- Сразу после установления д-за – эндолюмбально метотрексат  $12,5 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 2 нед.
- Профилактика нейролейкемии: метотрексат э/л + облучение головы или Метотрексат + цитозар эндолюмбально



# Контроль лечения

- Ан крови+Тр 1 раз в нед
- Пункция костного мозга – 1 раз в месяц ( в первый год ремиссии, на 2-3 году – 1 р в 3 мес)
- При лейкопении менее  $2 \cdot 10^3$  – снижение дозы цитостатиков в 2 раза, если менее  $1 \cdot 10^3$  - отмена
- При появлении полиневрита – снижение дозы винкристина в 2 р или переход на винбластин

# Лечение ОЛЛ

- Винкристин+рубомидин(адриабластин)+преднизолон 4-6 нед
- При неэффективности, при рецидиве—СОАР, СОР,РОМР
- Поддерживающая терапия – 6-меркаптопурин+ метотрексат+циклофосфан, с добавлением курсов СОАР или РОМР

# Токсичность терапии

- Ранняя токсичность включает тошноту, рвоту, мукозиты, выпадение волос, нейропатии, печеночную и почечную недостаточность, выраженное угнетение кроветворения. Поздняя токсичность может проявляться поражениями различных органов:
- сердце - аритмии, кардиомиопатии;
- легкие - фиброз;
- эндокринная система - задержка роста, гипотиреозидизм, бесплодие;
- почки - снижение гломерулярной фильтрации;
- психика - эмоциональные и интеллектуальные нарушения;
- вторичные опухоли;
- катаракта.
- Все пациенты с острым лейкозом должны наблюдаться не менее 10 лет по завершении лечения. Особого внимания требуют к себе такие проблемы, как задержка роста и эндокринные дисфункции у детей.

# Трансплантация костного мозга

- Аутологичная- собственного к.м. после достижения ремиссии(как правило, после «лечения» к.м. цитостатиками)
- Трансплантация костного мозга от гомозиготного близнеца или HLA-идентичного сиблинга — эффективный метод лечения. Типичная тактика заключается в использовании высоких доз химиопрепаратов или общем облучении для уничтожения костного мозга хозяина и последующей инфузии костного мозга донора. Риск велик, если костный мозг взят не от гомозиготного близнеца. Осложнения: болезнь «трансплантат против хозяина», интерстициальный пневмонит, инфекции, вызываемые условно-патогенной флорой (особенно ЦМВ).

# Особенности сестринского процесса

- Высокий риск осложнений
  - Необходимость особого режима при цитопении-риск инфекций
  - Геморрагический синдром
  - Осложнения цитостатической терапии
- Психологическая нагрузка
  - Высокая летальность (в т.ч. детской)
  - Депрессивные состояния пациентов
  - Высокая стоимость лечения
- Частые длительные инфузии требуют адекватного сосудистого доступа (порты)