

УДК 616.155.392–02–092–08

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗОВ

Гуляева И.Л., Веселкова М.С., Завьялова О.Р.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: pimenova774@yandex.ru, 79504620000@yandex.ru, romazavjalov@yandex.ru

По статистическим данным разных стран на злокачественные опухолевые заболевания кроветворной системы (гемобластозы) приходится около 50% всех случаев смерти в возрасте до 30 лет. Стоит отметить, что лейкозы чаще всего встречаются у детей (3–4 лет) и у пожилых (60–69 лет) людей. С учетом потери трудоспособности гемобластозы занимают обычно третье место среди новообразований после рака желудка и легких. Современная медицина не знает точной причины возникновения лейкозов, но принято считать, что это полиэтиологическое заболевание. Ученые полагают, что достаточно того, чтобы одна единственная кроветворная клетка мутировала в раковую, начала быстро делиться и дала начало клону опухолевых клеток. Постепенно лейкозные клетки занимают место нормальных и развивается лейкоз. Однако в последнее десятилетие замедлился рост частоты заболеваний лейкозом. Диагностика лейкозов проводится на основании общего и биохимического анализов крови, исследования костного мозга (стерильная пункция, трепанобиопсия). Лечение осуществляется строго индивидуально с помощью современных, постоянно совершенствуемых программ-протоколов полихимиотерапии, которые соответствуют международным стандартам и предусматривают вариант лейкоза.

Ключевые слова: гемобластозы, лейкоз, костный мозг, нарушения клеточной дифференцировки

ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PRINCIPLES OF PATHOGENETIC THERAPY OF LEUKEMIA

Veselkova M.S., Zavyalova O.R.

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: 79504620000@yandex.ru, romazavjalov@yandex.ru

According to the results from different countries, malignant neoplastic diseases of the hematopoietic system (hemoblastosis) account for about 50% of all deaths under the age of 30 years. It has to be mentioned that kids and elderly people are more susceptible to leukemia. Usually hemoblastosis occupy the third place among tumors after stomach cancer and lung cancer because of the disability. Modern medicine does not know the exact cause of leukemia, but it is believed that this is a polyethylene disease. Scientists believe that to make it happen a single hematopoietic cell should mutate into cancer, begin to divide quickly and give rise to a clone of tumor cells. Gradually, leukemia starts to develop because leukemic cells take the place of normal ones. However, in the last decade, the increase in the incidence of leukemia slowed. Diagnosis of leukemia is carried out on the basis of General and biochemical blood tests, bone marrow studies (sterile puncture, trepanobiopsy). Treatment is carried out strictly individually with the help of modern, constantly improving programs-protocols of polychemotherapy, which meet international standards and provide for the option of leukemia.

Keywords: hemoblastosis, leukemia, bone marrow, disorders of cell differentiation

Кровь – главное связующее звено всего организма человека. Она состоит из плазмы и форменных элементов. Благодаря её форменным элементам осуществляются важнейшие процессы в организме. К ним относят эритроциты, тромбоциты и лейкоциты. Эритроциты представляют собой двояковогнутые диски диаметром 7–9 мкм. Их основная функция – перенос кислорода к тканям, которая осуществляется за счет гемоглобина, и обеспечение тем самым органов железом. Тромбоциты – плоские, бесцветные кровяные пластинки размером 2–4 мкм. Они принимают участие в формировании первичных тромбов, закрывая просвет перфорированного сосуда (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз). Лейкоциты – белые кровяные клетки, которые обеспечивают специфическую и неспецифическую защиту организма от внешних и внутренних факторов окружающей среды.

Все виды лейкоцитов способны проникать через клеточную стенку капилляров в межклеточное пространство, где они поглощают чужеродные частицы.

Образование форменных элементов происходит в костном мозге. Вследствие различных патологий и дегенеративных изменений костного мозга нарушается процесс кроветворения. Происходит угнетение образования, развития и созревания клеток крови всех ростков. Нарушение образования клеток приводит к частичной или полной ее дисфункции. Это является следствием не только патологий, но и сопутствующих основному заболеванию осложнений.

Лейкоз – это опухоль, исходящая из кроветворных клеток костного мозга, в основе развития которой лежит неконтролируемый рост клеток с преобладанием процессов их пролиферации над дифференцировкой и образованием очагов патологического

кроветворения в органах и тканях, в норме не участвующих в гемопоэзе. При этом резко страдает функция костного мозга. Патологический процесс начинается на уровне стволовых или частично детерминированных клеток – предшественников [1, 2].

Классификация

1. По течению (определяемому способностью кроветворных клеток к дифференцировке и опухолевой прогрессии) лейкозы делят на острые и хронические.

Однако стоит отметить, что острый лейкоз никогда не переходит в хронический, а хронический не может стать острым (его развитие может перейти в стадию бластного криза).

2. По общему количеству лейкоцитов выделяют:

- Лейкемические (>50000/мкл)
- Сублейкемические (20000–50000/мкл)
- Алейкемические (4000–20000/мкл)
- Лейкопенические (<4000/мкл)

3. По росту гемо поэза выделяют:

- недифференцированный,
- миелобластный,
- лимфобластный,
- монобластный,
- миеломонобластный,
- эритромиелобластный,
- мегакариобластный

Этиология

Лейкозы имеют опухолевую природу в связи с нарушением способности клеток к дифференцировке, морфологической и метаболической анаплазии клеток, способности к метастазированию [1].

Факторы, способные вызвать мутацию клеток кроветворной ткани, приводящие к лейкозу:

- Ионизирующая радиация
- Химические канцерогенные вещества
- Некоторые виды вирусов
- Наследственная предрасположенность к раковым заболеваниям
- Приобретенный иммунодефицит
- Медикаменты, в состав которых входят алкилирующие соединения
- Бытовые факторы (выхлопы автомобилей, добавки в различные пищевые продукты, курение)
- Механические повреждения тканей

Патогенез

Развитие лейкоза включает в себя следующие стадии:

1. Инициация

В эту стадию на стволовую клетку крови происходит воздействие мутагенного фактора риска (мутагенами могут быть один, несколько или все вышеперечисленные фак-

торы риска). В результате чего, нормальные кроветворные клетки повышают свою мутабельность. В одной или нескольких из них проявляется специфическая мутация.

Возникает опухолевая трансформация.

2. Промоция

Созревание лейкозной клетки приостанавливается на той стадии, где произошла мутация, но способность к пролиферации сохраняется.

Клетка-мутант способна к безграничному образованию новых клеток, в процессе которого претерпевает новые мутации.

Как следствие – происходит формирование колонии идентичных лейкозных клеток и их гиперпролиферация.

3. Инфильтрация

Вследствие подавления процесса нормального гемопоэза в костном мозге накапливаются лейкозные клетки, которые замещают и вытесняют сохранившиеся нормальные клетки (в периферической крови развивается лейкопения, анемия, тромбоцитопения).

4. Прогрессия

За счёт формирования множества клонов различного фенотипа и генотипа клетки претерпевают новые мутации, соответственно постепенно увеличивают свою злокачественность-это и есть ни что иное, как опухолевая прогрессия.

5. Метастазирование

Происходит проникновение и пролиферация этих клонов в других органах и тканях. Особенно выражена лейкозная пролиферация в тканях РЭС.

В результате – увеличение печени, селезёнки, лимфоузлов (т.е. гепатомегалия, спленомегалия и лимфаденопатия).

Общая симптоматика лейкозов

Складывается из синдромов, которые могут быть различной степени выраженности:

1. Анемический – клон лейкозных клеток вытесняет и подавляет эритроидный росток. Этот синдром может быть вызван также выраженной и длительной геморрагией. Проявляется развитием и прогрессированием анемии, гемической гипоксии [1].

2. Геморрагический – клон лейкозных клеток вытесняет и подавляет мегакариоцитарный росток, что влечёт за собой падение количества тромбоцитов. Проявляется развитием кровотечений из десен, слизистой оболочки носа и пищеварительного тракта, а также кровоизлияний в различные органы [3].

3. Инфекционный – возникает вследствие угнетения защитных противомикробных механизмов (снижение эффективности клеточно-тканевых и кожно-слизистых ба-

рьеров, функциональной активности гистиоцитарных и бластных клеток, фагоцитарной активности макро- и микрофагов, количества и активности бактерицидных веществ, синтеза противомикробных антибиотиков и т.д.). Стоит отметить, что инфекционные поражения отличаются весьма тяжелым течением и могут привести к развитию септических состояний [4].

4. Гиперпластический – связан с метаплазированием лейкозных клеток в другие органы, лейкоэмической инфильтрацией и увеличением этого органа. Наиболее подвержены: печень – гепатомегалия, селезенка-спленомегалия, лимфоузлы-лимфаденопатия; реже инфильтраты формируются в коже, мозговых оболочках, почках, миокарде, лёгких. Лейкозу сопутствуют дистрофические и язвенно-некротические изменения в органах и тканях [5–7].

5. Интоксикационный синдром обусловлен образованием и увеличением количества продуктов распада клеток организма, особенно бластных клеток, а также молекул средней массы и токсинов микроорганизмов. Для него характерны: лихорадка, потливость, слабость, похудание [4].

Метаболический синдром обусловлен накоплением недоокисленных продуктов обмена и в тканях, и в крови, и в лимфе из-за развития и прогрессирования геморрагии, анемии, инфицирования и интоксикации организма [8].

Помимо этого у пациентов с лейкозами течение основного заболевания может сопровождаться развитием гиперурикемии. Данное осложнение приводит к возникновению подагры. Повышение содержания мочевой кислоты влечет за собой нефропатию в связи с отложением в почках кристаллов уратов.

Причины смерти

Основные вероятные причины смерти у пациентов с диагнозом лейкоз связаны с тем, что осложнения могут спровоцировать развитие сепсиса, полиорганной недостаточности, кровоизлияний в различные органы.

Стоит отметить, что острый лейкоз без лечения приводит к смертельному исходу в течение нескольких недель или месяцев. При своевременной диагностике и правильном лечении существует возможность предотвратить формирование осложнений и неблагоприятных исходов.

Диагностика

Диагностика острых лейкозов строится на данных цитологического исследования крови и костного мозга, обнаруживающих

высокий процент бластных клеток. На ранних этапах их в крови обычно нет, но выражена цитопения.

Поэтому при цитопении, даже касающейся одного ростка, необходима пункция костного мозга, которую можно делать амбулаторно. В костном мозге отмечается высокое (десятки процентов) содержание бластов при всех острых лейкозах, за исключением острого малопроцентного лейкоза, при котором в течение многих месяцев в крови и костном мозге процент бластных клеток может быть менее 15–20, причем в костном мозге при этой форме, как правило, процент бластов меньше, чем в крови. Форму острого лейкоза устанавливают с помощью гистохимических методов.

По общему анализу крови определяется прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, количество ретикулоцитов уменьшено. Около 95% всех лейкоцитов составляют миелобласты или гемоцитобласты (недифференцированные клетки). Отмечается лейкоцитоз в период бластного криза.

При остром миелобластном лейкозе – в мазке крови определяются бластные (молодые) формы (миелобласты) и зрелые лейкоциты, а промежуточные формы отсутствуют (лейкемический провал). При остром лимфобластном лейкозе – в крови преобладают лимфобласты. Анемия и тромбоцитопения – «спутники» лейкоза.

Диагноз «острый лейкоз» может быть поставлен только при наличии в костном мозге или крови повышенного количества бластных клеток (15–20% и более). Обязателен анализ пунктата костного мозга (стерильной пункцией).

Основное диагностическое значение имеет исследование костного мозга. Основу диагностики острого лейкоза составляет обнаружение в пунктате костного мозга более 30% бластных клеток.

Принципы патогенетической терапии лейкозов

За последние годы смертность от острого лейкоза снизилась, стойкой ремиссии удается достичь у 60–80% больных. Это достигается при помощи современных подходов в диагностике и лечении лейкозов.

В настоящее время для терапии острых лейкозов применяются современные, постоянно совершенствуемые программы-протоколы полихимиотерапии, соответствующие международным стандартам, которые предусматривают дифференцированный подход в зависимости от цитохимического и иммунологического варианта лейкоза. Выделяют четыре основных этапа терапии:

• индукция (достижение) ремиссии – происходит выраженное уменьшение лейкозных клеток;

• консолидация ремиссии – закрепление противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является уничтожение лейкозных клеток, остающихся после индукции ремиссии;

• поддерживающее лечение – продолжение цитостатического воздействия на сохранившийся опухолевый клон;

• профилактика нейрорлейкемии. Этот этап распределяется на все периоды лечения. В период индукции выполняется контрольно-диагностическая пункция, а затем профилактическое введение цитостатических препаратов.

Полихимиотерапия применяется в виде протоколов, составленных из ряда цитостатических препаратов с учетом избирательного действия на различные бластные клетки, фазы клеточного цикла, с определенными цикличностью применения и промежутками между курсами.

При наличии нейтропении и температуре тела выше 38°C, сохраняющейся более 2 ч и не связанной с введением пирогенных препаратов, больным лейкозом показана антибактериальная терапия.

При хронических лейкозах врач выбирает поддерживающую тактику, цель которой – отсрочить или исключить развитие осложнений.

После прохождения полноценного лечения болезнь может вернуться. В таком случае предлагается другой вариант терапии – пересадка костного мозга [9].

Список литературы

1. Онкология : учебник / под общей ред. С.Б. Петерсона. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
2. Патология: Учебник. в 2 т. / Под ред. В.А. Черешнева и В.В. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – 640 с.
3. Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т. Острые лимфобластные лейкозы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2015. – №3. – С. 12–17.
4. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделькин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.
5. Гуляева И.Л., Асташина Н.Б., Холмогорова О.П. Особенности стоматологического статуса у пациентов с диагнозом хронический лимфолейкоз // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4–2. – С. 217–220.
6. Холмогорова О.П., Асташина Н.Б., Гуляева И.Л. Особенности стоматологических заболеваний у пациентов с хроническими лимфолейкозами // Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения: сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета / Под общей редакцией О.А. Успенской, А.В. Кочубейник. Нижний Новгород: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – С. 856–858.
7. Холмогорова О.П., Гуляева И.Л., Асташина Н.Б. Стоматологический статус пациентов с хроническим лейкозом // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4–9. – С. 1304–1307.
8. Nicola Gökbuget. Summary of Selected Abstracts. Acute lymphoblastic leukemia. Clinical Results from Oral Presentations – 2013. – №9. – P. 11–12.
9. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство / И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов, Р.К. Хайретдинов [и др.]. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 184 с.