

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЛЕЙКОЗОВ

Проф Н. С. Петров

*Кафедра факультетской терапии (нач. — проф. Н. С. Петров)
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова*

Мы наблюдали 624 больных с различными формами хронических лейкозов (262 с хроническим миелолейкозом, 198 с хроническим лимфолейкозом, 98 с полицитемией и 66 с первичным миелофиброзом).

Среди больных хроническими лейкозами преобладали лица мужского пола. Наиболее отчетливо это выражено при хроническом лимфолейкозе (3,2 : 1), в меньшей степени — при миелофиброзе и хроническом миелолейкозе (1,7 : 1). Большинство больных хроническим миелолейкозом было в возрасте 21—45 лет, тогда как хронический лимфолейкоз наблюдался чаще у 46—65-летних. Наш многолетний опыт свидетельствует, что эти формы по своему клиническому течению не являются однородными заболеваниями.

Мы выделяем быстро, умеренно и медленно прогрессирующие формы. Для полицитемии и первичного миелофиброза характерно постепенное развитие патологического процесса. При хроническом миелолейкозе и хроническом лимфолейкозе встречается быстро прогрессирующая форма (6,8 и 5,0%). Данная форма отличается подострым, реже острым началом, повышенной температурой, ранним и значительным увеличением селезенки при хроническом миелолейкозе, выраженной генерализованной аденопатией в случаях хронического лимфолейкоза. Сравнительно рано развивается анемия и тромбоцитопения. В лейкоцитарной формуле — отчетливый «бластный» сдвиг. Особенностью является более резкое, чем при других формах, поражение сердечно-сосудистой системы, констатированное у всех больных и вызванное главным образом дистрофическим поражением миокарда. Развитие различных инфекционно-воспалительных осложнений наблюдается в 3 раза чаще, чем при других формах, и обусловлено сильным угнетением фагоцитарной реакции и системы пропердина. Ремиссии бывают нестойкими и кратковременными. Средняя продолжительность жизни при быстро прогрессирующих формах хронического лимфолейкоза — 2 года.

Средства, употребляемые для лечения хронических лейкозов, при быстро прогрессирующих формах малоэффективны. Лучший результат отмечается, когда больным назначают один из лечебных комплексов, применяемых при остром лейкозе.

В течении умеренно прогрессирующей формы хронических лейкозов выделяют 4 стадии (по С. Б. Гейро, 1955): начальную, переходную, стадию развернутой клинической картины и терминальную.

Начальная стадия характеризуется отсутствием субъективных симптомов заболевания и полной компенсацией патологического процесса как в общесоматическом, так и в гематологическом плане.

Вторая стадия представляет собой переход к более или менее существенным клинико-анатомическим изменениям. При хроническом миелолейкозе это выражается появлением субъективных симптомов, увеличением селезенки и умеренным снижением показателей красной крови; при хроническом лимфолейкозе — увеличением тех или иных групп лимфатических узлов, анемизацией и тенденцией к абсолютной нейтропении. Во вторую стадию, в отличие от первой, нередко наблюдается фаза обострения процесса, развивающаяся чаще всего после простудных заболеваний или солнечных облучений. Продолжительность

второй стадии при хроническом миелолейкозе — 1—1,5 года, при хроническом лимфолейкозе — 1,5—2 года.

Клиническая и гематологическая картина третьей (развернутой) и четвертой (терминальной) стадий хронического миело- и лимфолейкоза детально описана в учебниках и специальных монографиях, наши наблюдения полностью согласуются с данными литературы. Необходимо только подчеркнуть, что в эти стадии хронических лейкозов клиническая картина их весьма разнообразна, что обусловлено не только прогрессированием лейкозного процесса, но и вторичными функциональными и морфологическими изменениями со стороны внутренних органов. У трети больных хроническим лимфолейкозом непосредственной причиной смерти является сердечно-сосудистая недостаточность. В третьей и четвертой стадии хронического миело- и лимфолейкоза нередко поражаются органы дыхания, причем чаще всего развиваются бронхиты и очаговые и сливные пневмонии, характеризующиеся затяжным торпидным течением. Значительно реже пневмоний встречаются специфические процессы — лейкемические инфильтраты в легких. Клиническая и рентгенологическая дифференциация очаговых пневмоний и лейкемических инфильтратов весьма трудна, чаще всего диагноз ставят *ex juvantibus*.

Расстройства пищеварительного аппарата, выражающиеся в анорексии, изжоге, тошноте, отрыжке, икоте, рвоте, болях в животе, неустойчивом стуле, наличие стеатореи и креатореи — неотъемлемая часть клинических проявлений при хронических лейкозах. Как показали исследования, проведенные в нашей клинике, различные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта при хроническом миелолейкозе встречались у 27% больных, а при лимфолейкозе — у 22% и были обусловлены в основном поражением главных пищеварительных желез. В первую очередь следует отметить снижение секреторной, кислотообразующей и моторной функций желудка, которое обнаруживалось у всех обследованных в третьей стадии заболевания. Отмечено гипофункциональное состояние поджелудочной железы, проявившееся снижением уровня бикарбонатной щелочности и активности ряда ферментов, прежде всего липазы (Н. С. Петров, А. Н. Митропольский, 1969).

В третью и особенно в четвертую стадии хронического миело- и лимфолейкоза развивается выраженное гипофункциональное состояние желез внутренней секреции, в частности коры надпочечников, щитовидной и половых желез. Развивающаяся эндокринопатия на этом этапе заболевания в значительной мере изменяет течение лейкозного процесса и в ряде случаев определяет его исход, что обусловлено не только основным процессом, но и длительным применением с лечебной целью цитостатических средств.

Таким образом, III и IV стадии хронических лейкозов характеризуются чрезвычайным многообразием клинических проявлений, что зависит от поражения не только системы крови, но и других органов и систем.

Касааясь вопроса терапии, следует отметить, что за последние 25 лет тактика и методика лечения хронических лейкозов подверглись существенным изменениям. В первое послевоенное десятилетие при лечении больных хроническими лейкозами предпочтение отдавали лучевой терапии; химиотерапия была на втором месте. Из цитостатических лекарственных средств использовали уретан, затем эмбихин. Применение этих препаратов в начальной стадии лейкозного процесса в средних дозах не только не оказывало эффекта, но во многих случаях приводило к ранней тромбоцитопении, геморрагическому диатезу, аплазии костного мозга или, наоборот, к бластной трансформации его. В связи с неэффективностью ранней терапии обычными дозами цитостатических

средств показания к их назначению изменились. Появилась так называемая тактика «выжидания» в лечении хронических лейкозов. Сущность этой тактики заключается в том, что в начальный период болезни не применяют цитостатических лекарственных средств, проводят лишь общеукрепляющее лечение при диспансерном наблюдении за больными. По нашему мнению, тактика «выжидания» при хронических лейкозах не является прогрессивной. Нередко по тем или иным причинам больные «выпадают» из-под систематического диспансерного контроля и впервые госпитализируются с наличием выраженной тромбоцитопении и с геморрагическим диатезом. В подобной ситуации показания к проведению цитостатической терапии в значительной мере ограничены. Клинические наблюдения за течением хронического миело- и лимфолейкоза от первых проявлений заболевания до исхода свидетельствуют о том, что наиболее продолжительным является первый период болезни, включающий первую и вторую стадии. Учитывая это, а также тот факт, что цитостатические препараты более эффективны в первом периоде, а во втором они дают незначительный результат, мы пришли к выводу, что удлинить во времени течение лейкозного процесса возможно лишь в начальном периоде. Это положение явилось теоретическим обоснованием для внедрения в клиническую практику принципа ранней сдерживающей терапии хронических лейкозов малыми дозами лекарственных веществ.

Лечение этих заболеваний проводят с момента установления диагноза. При хроническом миелолейкозе назначают миелосан в дозе от 2 до 6 мг в неделю под контролем анализов крови и диспансерном наблюдении. Через каждые 7—10 дней, в зависимости от показателей крови, производят коррекцию недельной или декадной дозы. При нормализации состава крови или значительном его улучшении лечение временно прекращают. По своему характеру ранняя сдерживающая терапия является прерывистой.

При хроническом лимфолейкозе раннюю сдерживающую терапию проводят вначале преднизолоном по 5—10 мг в день в сочетании с нероболом. В дальнейшем при отсутствии эффекта от гормональной терапии подключают цитостатическую терапию хлорбутином по 4 мг в неделю или дегранолом по 100—150 мг в неделю. Никаких побочных действий от малых доз цитостатических препаратов в процессе сдерживающей терапии, а также привыкания к ним мы не наблюдали. Накопленный опыт свидетельствует, что применением ранней сдерживающей терапии можно удлинить активный период жизни заболевших хроническими лейкозами в 2—3 раза.

Первичную госпитализацию больных хроническими лейкозами, по нашему мнению, следует осуществлять во вторую стадию при наличии фазы обострения. В условиях специализированного стационара проводят индуктивную терапию в полном объеме с целью достижения клинико-гематологической ремиссии. Назначают миелосан, миелобромол или гексафосфамид (суточная доза — соответственно 4—6—8; 250—500 и 20—30 мг) в комплексе с витаминами и гемотрансфузиями. При лечении больных хроническим лимфолейкозом применяют такие цитостатики, как дегранол, хлорбутин и фентирин в средних суточных дозах в сочетании с кортикостероидными, анаболическими препаратами, витаминами, антибиотиками, гемотрансфузиями и т. п.

При выписке больных рекомендуется поддерживающая ремиссионная терапия малыми дозами цитостатических и гормональных (при лимфолейкозе) средств. Лечение проводят под контролем анализов крови. От показателей последней зависит выбор дозы на следующую неделю или две. Поддерживающая, как и ранняя сдерживающая терапия должна быть прерывистой, т. е. при значительном улучшении состава крови или ее нормализации цитостатические препараты временно от-

меняют, затем вновь назначают, когда наблюдается ухудшение состава периферической крови. При обострении процесса проводят реиндуктивную терапию в стационарных условиях. Мы наблюдали несколько больных хроническим миелолейкозом; у которых продолжительность ремиссии при проведении поддерживающей терапии достигала 5—6 лет.

Таким образом, применением в клинической практике ранней сдерживающей и поддерживающей ремиссию терапии можно во многих случаях добиться медленного прогрессирования хронического лейкоза.

Следует подчеркнуть, что у 8—10% госпитализированных больных хроническими лейкозами встречается форма, которой с первых проявлений заболевания свойственно медленно прогрессирующее течение. Она чаще встречается у пожилых лиц мужского пола. Характеризуется тем, что первая и вторая стадии протекают без субъективных расстройств, свойственных лейкозу. Увеличение селезенки при хроническом миелолейкозе наступает на 3—5-м году болезни. Лимфаденопатия в случаях хронического лимфолейкоза весьма незначительна и появляется на 2—3-м году заболевания. При этой форме длительно сохраняется эритро- и тромбоцитопоз. Количество лейкоцитов и лейкомизация крови выражены относительно умеренно.

Особенностью лечения хронических лейкозов с медленно прогрессирующим течением является то, что цитостатические и гормональные препараты при этой форме оказывают лучший терапевтический эффект, чем при других формах. Для лечения требуются меньшие курсовые и суточные дозы лекарственных препаратов. Принцип проведения сдерживающей и поддерживающей терапии остается в силе и при данной форме, однако средние дозы цитостатических средств примерно в 2 раза меньше, чем при других формах. Продолжительность жизни заболевших — 7—8, иногда 12 лет.

ВЫВОДЫ

1. По клиническому течению хронические миело- и лимфолейкозы являются неоднородными; выделяются формы с быстро, умеренно и медленно прогрессирующим течением. При быстром прогрессировании лейкоза показана ранняя госпитализация и применение с лечебной целью одного из комплексов, употребляемых при лечении острых лейкозов.

2. При умеренном и медленном прогрессировании процесса целесообразно проводить раннюю сдерживающую терапию малыми дозами цитостатических средств в диспансерных условиях. Первичную госпитализацию этой категории больных следует осуществлять во вторую стадию заболевания при наличии фазы обострения и в условиях стационара проводить индуктивную терапию в полном объеме для достижения ремиссии.

3. После выписки больным необходимо назначать поддерживающее ремиссию лечение небольшими дозами лекарственных препаратов в амбулаторных условиях. Применение ранней сдерживающей и поддерживающей терапии небольшими дозами цитостатиков в значительной мере удлиняет продолжительность жизни заболевших, особенно в активном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

Петров Н. С., Митропольский А. Н. Тер. арх., 1969, 1.

Поступила 15 января 1974 г.