

# ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Доцент кафедры  
факультетской терапии и  
профессиональных  
болезней А.В.Лебедева

# Терминология

- **ГЕМОБЛАСТОЗЫ** - опухоли, возникающие из кроветворных клеток
- **ЛЕЙКОЗ** - опухолевое заболевание системы крови, при котором опухоль первично поражает костный мозг
- **ГЕМАТОСАРКОМА** - опухолевое заболевание, при котором клетки опухоли первоначально локализируются вне костного мозга
- **ЛИМФОЦИТОМА** - опухоли из зрелых лимфоцитов с различной первичной локализацией

# ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

- До конца не известна и не может быть сведена к какому-либо одному причинному фактору
- Наиболее хорошо известна причастность следующих факторов:

# ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

- **Ионизирующая радиация**
- **Химические мутагены**
- **Вирусная инфекция**
- **Наследственность**

# Ионизирующая радиация

- Увеличение частоты возникновения лейкозов на территориях подвергшихся воздействию радиации (Хиросима, Нагасаки, Чернобыль)
- Доказано прямое участие радиации в повреждении хромосом и развитии опухоли

# Химические вещества

- Доказано влияние бензола на повышение частоты лейкозов (1967, 1977 гг.)
- Длительная терапия цитостатиками
- Применение некоторых антибиотиков (левомицетин), НПВС

# Вирусная инфекция

- Существует большой экспериментальный материал по участию вирусов в развитии лейкозов
- Четких доказательств вирусной природы заболевания у человека нет
- Доказано участие вируса Эпштейн-Барр в развитии лимфомы Беркита

# Генетические факторы

- Могут быть повторяющиеся случаи в одной семье
- Более частое развитие лейкозов у больных с хромосомными болезнями
- Обнаружение различных хромосомных аномалий в клетках опухоли



# Наиболее частые аномалии хромосом при острых лейкозах

## хромосомная аномалия

- t(8;21)
- t(15;17)
- inv(16)
- t(9;22)
- t(6:9)
- t(9:11)
- t(8;16)
- inv(3)
- -7/7q-
- 5q-
- t(3;5)
- t(9;22)

## вариант острого лейкоза

- M2
- M3
- M1,M2
- M1,M2
- M2,M4
- M4,M5
- M5
- M1,M2,M4,M7
- M1,M2,M3,M4,M5
- M1,M2,M3,M4
- M2,M6
- ОБЩИЙ ВАРИАНТ ОЛЛ

# ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗОВ

- В основе – **клоновая** теория
- Ранняя диссеминация клеток – раннее метастазирование
- Угнетение нормальных ростков кроветворения
- Подчинение опухоли законам «**опухолевой прогрессии**»

# Клоновая теория

- Клетки опухоли – это клон, потомство одной мутировавшей клетки, несущее в себе эту мутацию
- Клетки клона вытесняют здоровые ростки кроветворения, нарушают нормальные функции здоровых клеток крови
- Развитие клона подчиняется законам ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

# Опухолевая прогрессия

- Качественные и количественные изменения в поведении и морфологии опухолевых клеток, возникающие в результате изменчивости их генетического аппарата, приводящие к прогрессированию опухоли

# Основные закономерности опухолевой прогрессии

- Гемобластозы проходят 2 стадии: моноклоновую и поликлоновую
- Закономерна смена дифференцированных клеток недифференцированными в терминальной стадии
- Угнетение нормального кроветворения
- Потеря чувствительности к химиопрепаратам в терминальной стадии

- **ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ** – субстратом являются бластные клетки
- **ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ** – опухоль состоит из созревающих и зрелых клеток

# КЛАССИФИКАЦИЯ (FAB)

- M0 - недифференцированный
- M1 - миелобластный без созревания
- M2 - миелобластный с созреванием
- M3 - промиелоцитарный
- M4 - миеломонобластный
- M5 - монобластный
- M6 - эритромиелоз
- M7 - мегакариобластный

# классификация

- ОЛЛ В-клеточной линии
- ОЛЛ Т-клеточной линии
- Недифференцированный (ни Т ни В)



# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

## Острый лейкоз (ОЛ)

ОЛ – опухоль кроветворной системы, развившаяся из клеток-предшественниц лимфо – или миелопоэза, которые утратили способность к дальнейшей дифференцировке

### Основные клинические синдромы ОЛ

Анемический

Инфекционно-токсический

Геморрагический

Лимфопролиферативный

### Анализ крови

Анемия, гиперлейкоцитоз, (реже лейкопения), тромбоцитопения; в лейкоцитарной формуле бласты. Niatus leucemicus

### Исследование костного мозга

Бластная трансформация костного мозга

- « Трудно представить себе состояние, которое не могло бы быть в начале острого лейкоза: ОРВИ, ангина, пневмония, менингит, упорный радикулит, лимфоаденопатия, боли в костях, лихорадка, артралгии – все это может быть в начале заболевания»

Академик

А.И.Воробьев

# Внекостномозговые проявления

- Нейролейкемия
- Поражение печени
- Лейкемиды кожи
- Поражение яичек
- Инфильтрация десен
- Поражение почек
- Поражение миокарда
- пневмонит

# нейролейкемия

- Чаще наблюдается при острых лимфобластных лейкозах
- Наиболее часто – поражение мозговых оболочек с появлением менингеальных симптомов
- Реже – очаговая симптоматика (опухоль мозга)
- Возможно изолированное поражение ЧМН

# Поражение внутренних органов

- Увеличение печени, признаки печеночной недостаточности
- Лейкемиды кожи и слизистых
- Поражение яичек (чаще при ОЛЛ)
- Очаговое или диффузное поражение почек с развитием почечной недостаточности
- Инфильтрация миокарда с клиникой сердечной недостаточности, аритмий
- Пневмониты – кашель, одышка, инфильтрация на рентгенограммах

# Стадии острого лейкоза

- **Начальная** - обычно определяется ретроспективно
- **Развернутая** - угнетение нормального кроветворения, высокий бластоз костного мозга
- **Ремиссия** - общее состояние удовлетворительное, нет внекостномозговых проявлений, количество бластов в костном мозге не превышает 5%
- **Выздоровление** - полная ремиссия в течение 5 лет
- **Рецидив** - повышение содержания бластов в костном мозге, внекостномозговые проявления
- **Терминальная** - нарастание симптомов, неэффективность терапии

# ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ФОРМ

- Миелобластный и миеломонобластный – лихорадка, некротическая ангина
- Промиелоцитарный – геморрагический синдром
- Монобластный – лихорадка, некротические процессы
- Эритромиелоз – анемия
- Лимфобластный – лимфоаденопатия, спленомегалия

# ДИАГНОСТИКА

- ДИАГНОЗ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА МОЖЕТ БЫТЬ УСТАНОВЛЕН ТОЛЬКО **МОРФОЛОГИЧЕСКИ !**



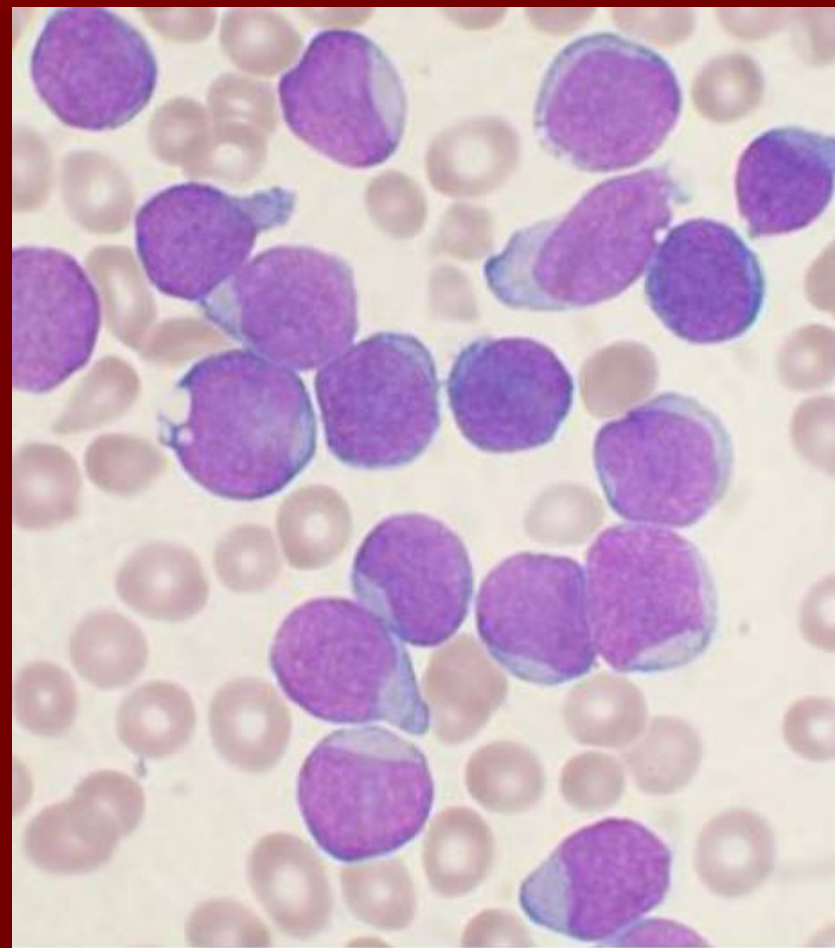
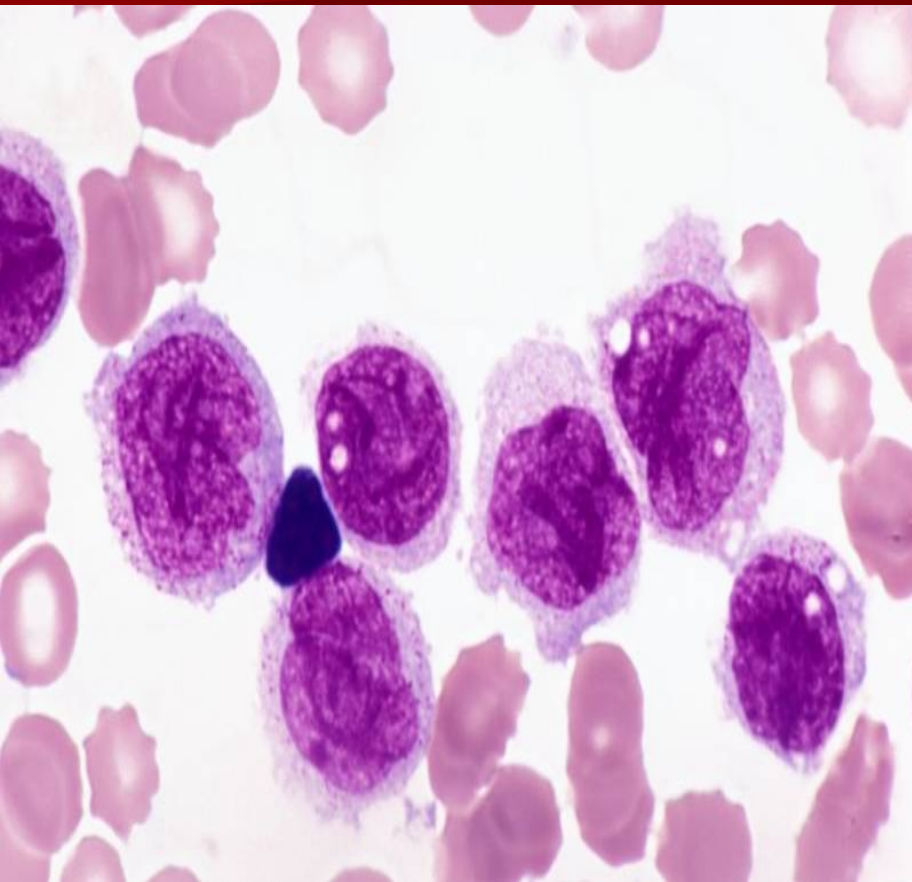
# Анализ крови

- Лейкемическая форма лейкоза - наличие бластов в периферической крови (**ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ ПРОВАЛ**)
- Алейкемическая форма - бластов в периферической крови нет, выявляется панцитопения

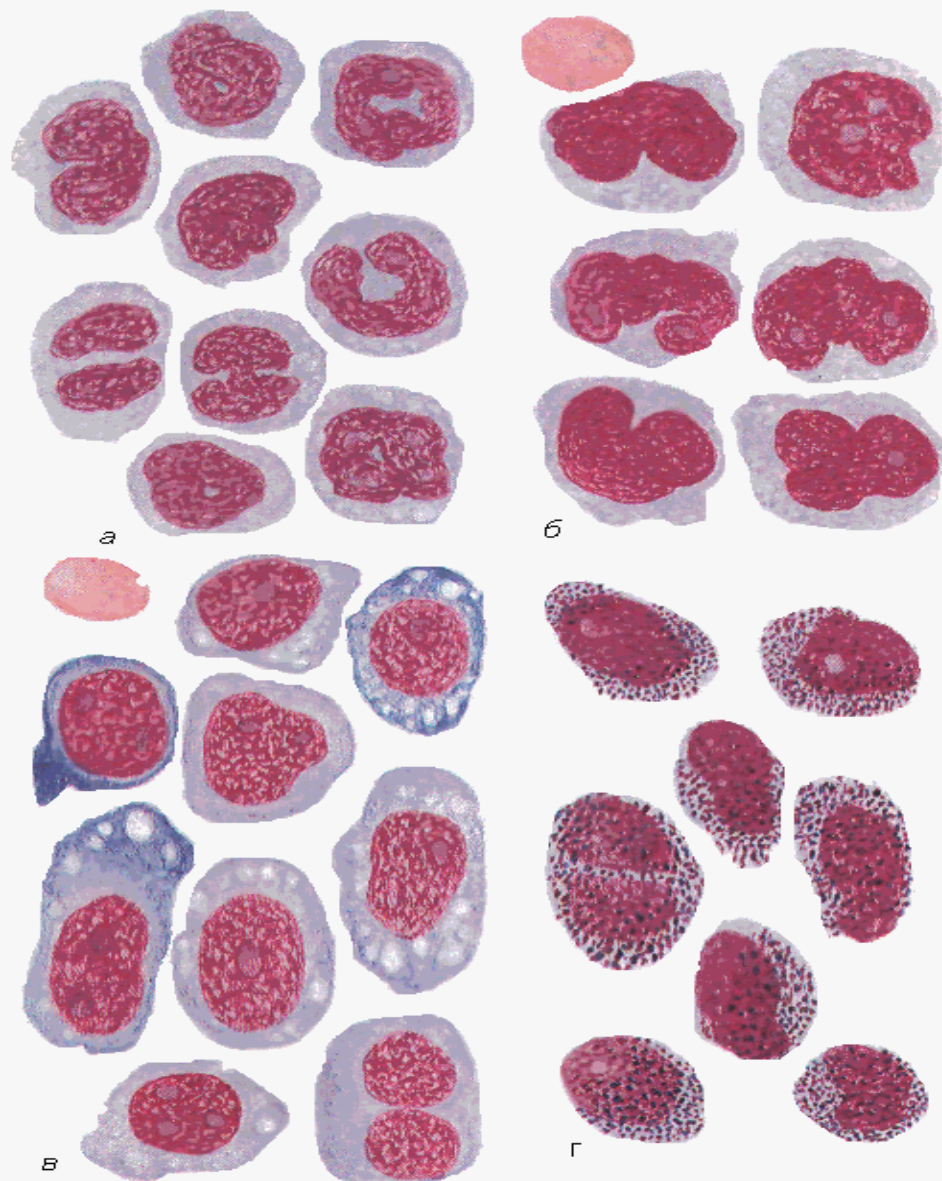
# МИЕЛОГРАММА

- ВЫСОКИЙ ПРОЦЕНТ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК
- ДЛЯ ДОСТОВЕРНОГО ДИАГНОЗА ДОСТАТОЧНО 20% И БОЛЕЕ
- УГНЕТЕНИЕ НОРМАЛЬНЫХ РОСТКОВ

# Морфология острых лейкозов



# ■ MORFOЛОГИЯ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК



*Другие варианты клеток острого лейкоза.*

*а-миеломонобластный лейкоз;  
б-недифференцируемый вариант;  
в-плазмноклеточный лейкоз;  
г-промиелоцитарный лейкоз.*

# ЦИТОХИМИЯ

## *Острый лейкоз (ОЛ) - 2*

Дифференциальный диагноз форм ОЛ по данным цитохимического исследования

Формы острого лейкоза	пероксидаза	липаза	PAS-реакция	Кисл. м-ды
Лимфобластный-ОЛЛ	-	-	+	-
Миелобластный-ОМЛ	+	+	+	-
Монобластный-ОМиЛ	+	+	+	-
Миеломонобластный	+	+	+	-
Промиелоцитарный	+	+	+	+
Эритромиелоз	-	-	+	-
Недифференцируемый	-	-	+	-

# ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Эрадикация опухоли
- Профилактика и лечение осложнений
- Поддержание нормального кроветворения

# Основные этапы терапии

- Индукция ремиссии
- Консолидация ремиссии
- Поддерживающая терапия
- Лечение рецидивов

# Эрадикация опухоли

- Полихимиотерапия по стандартным схемам (протоколам)  
«7 + 3» при миелобластных лейкозах  
цитозар + рубомицин  
«берлинский протокол» - при лимфобластных лейкозах



# «Терапия сопровождения»

- **Профилактика инфекций:**
  - абактериальные условия (боксы)
  - деконтаминация кишечника
  - лечение очагов хронической инфекции
  - раннее назначение антибиотиков
  - последних поколений

# «Терапия сопровождения»

- Профилактика геморрагических осложнений:

переливание тромбоцитарной массы

гемостатические средства

- Профилактика и лечение анемии:

переливание эритроцитарной массы

# ПРОГНОЗ

- Всегда серьёзен!
- Ремиссия 74-79% при современной химиотерапии

# Агранулоцитозы

# ЧТО ТАКОЕ АГРАНУЛОЦИТОЗ?

- **АГРАНУЛОЦИТОЗ** - клинико-гематологический синдром, описанный впервые в 1922 году Шульцом
- Характеризуется полным или практически полным исчезновением нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови и инфекционными осложнениями (**общее количество лейкоцитов менее 1 Г/л, количество нейтрофилов менее 0,75 Г/л**)
- **Смертность составляет от 3 до 36%.  
Частота встречаемости 1 на 1200 человек.**

# ЭТИОЛОГИЯ

## медикаменты (60%)

- пиразолоновый ряд ненаркотических анальгетиков
- сульфаниламиды и антибиотики
- противотуберкулезные препараты
- снотворные
- транквилизаторы
- вакцины
- цитостатики

химические вещества (бензин, бензол, алкоголь)

вирусные инфекции (гепатиты, грипп, инфекционный мононуклеоз)

идиопатический (нет явной причины)

# Виды агранулоцитозов

- МИЕЛОТОКСИЧЕСКИЕ (вследствие воздействия цитостатических препаратов, ионизирующего излучения, когда оказывается прямое действие на клетки гранулопоэза, и на стволовую клетку предшественницу гранулопоэза)
- ИММУННЫЕ  
симптоматические,  
приобретенные (гаптеновые)

# ФОРМЫ АГРАНУЛОЦИТОЗА

- **острейший, молниеносный**
- **острый**
- **подострый**
- **рецидивирующий**
- **циклический**



# Клинические проявления

- некротическая ангина, стоматит
- поражение кишечника  
(некротическая энтеропатия, ишемический энтерит, язвенно-некротический энтерит, геморрагический энтерит)
- поражение органов дыхания
- поражение сердечно-сосудистой системы
- поражение почек
- токсический гепатит

# Принципы лечения

- **стерильные условия**
- **деконтаминация кишечника**
- **антибиотики широкого спектра действия**
- **стимуляторы гранулоцитопоеза**

# ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, но всегда имеющие реактивный характер и не трансформирующиеся в ту опухоль, на которую они похожи

# Механизмы развития

- **Выход в кровь незрелых клеточных элементов**
- **Повышенная продукция клеток крови**
- **Ограничение выхода клеток в ткани**
- **Сочетание различных механизмов**

# Виды лейкомоидных реакций

- Гранулоцитарные
- Эозинофильные
- Эритроцитозы
- Моноцитарные
- Лимфатические
- Миелемия
- Изменения белковых фракций крови
- Реакции костного мозга

# ЭРИТРОЦИТОЗЫ

## Реактивные эритроцитозы, вызванные недостатком O<sub>2</sub> в тканях:

- Врожденные и приобретенные пороки сердца
- Легочное сердце
- Эмфизема легких
- Пребывание на значительных высотах

## Реактивные эритроцитозы, вызванные повышенным образованием эритропоэтинов:

- Поликистоз почек
- Новообразования печени и почек
- Болезнь и синдром Кушинга
- Лечение стероидами

# РЕАКЦИИ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО ТИПА

## **Инфекции**

- - бактериальные
- - вирусные
- - грибковые
- - паразитарные

**Злокачественные новообразования (рак бронхов, поджелудочной железы, желудка)**

**Гемолитические анемии**

**Травмы тканей**

**Инфаркт миокарда, инфаркт легкого**

**Некротические состояния**

**Состояния после кровотечения**

**Метаболические заболевания (уремия, диабетический кетоацидоз, подагра, эклампсия беременных)**

**Лекарственные препараты: кортикостероиды, адреналин, литий**



# ЭОЗИНОФИЛИИ

- Аллергические заболевания
- Бронхиальная астма
- Сенная лихорадка
- Чешуйчатый лишай, экзема
- Паразитарные заболевания
- Инфекционные заболевания (скарлатина)
- Период выздоровления после инфекционных заболеваний
- Лекарства: антибиотики (пенициллин, стрептомицин)
- Конституциональная

# МОНОЦИТАРНЫЕ РЕАКЦИИ

- **Бактериальные инфекции**
- **Период выздоровления после острых состояний**
- **Заболевания, вызванные простейшими**
- **Воспалительные реакции**
- **Коллагенозы**
- **Болезнь Крона**

# ЛИМФОЦИТАРНЫЕ РЕАКЦИИ

- Вирусная инфекция (грипп)
- Острый инфекционный лимфоцитоз
- Коклюш
- Инфекционный мононуклеоз
- Острый вирусный гепатит
- Инфекции цитомегаловирусом

# **ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ КРОВИ**

- **Хронический гепатит**
- **Хронический нефрит**
- **Гипернефрома**
- **Паразитарные инвазии**