

Лейкозы

Обучающе-контролирующее учебное пособие

ЛЕЙКОЗЫ – системное заболевание крови опухолевой природы. При этом опухоль развивается из родоначальных (стволовых) кроветворных клеток с первичным поражением костного мозга. В отличие от лейкоцитозов, лейкомоидных реакций и других реактивных разрастаний кроветворной ткани в основе лейкозов лежит **неконтролируемая (безграничная) пролиферация клеток с нарушением способности их к дифференцировке и созреванию**. Утратившие способность к созреванию лейкозные клетки могут проходить значительно большее, чем нормальные клетки крови число циклов деления, что и создает огромную клеточную продукцию, характеризующую лейкоз.

Лейкозы составляют группу злокачественных опухолевых заболеваний, при которых нарушенные процессы пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток вызывают прогрессирующую инфильтрацию костного мозга с вытеснением клеток нормального кроветворения.

Злокачественные заболевания системы крови обладают всеми чертами клеточной опухолевой прогрессии: автономным ростом и их независимостью от регулирующих систем организма.

ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

По современным представлениям лейкозогенными факторами, способствующими возникновению лейкозов, могут служить вирусы, ионизирующее излучение, химические факторы. В возникновении лейкозов играет роль и наследственная предрасположенность. Соответственно существует несколько теорий происхождения лейкозов.

Вирусная теория возникновения лейкозов

В настоящее время вирусной этиологии лейкозов отдается предпочтение. Возникновение лейкозов связывают с активацией латентных лейкозогенных вирусов. Как правило, это РНК – содержащие вирусы, некоторые формы лейкозов вызывают ДНК – содержащие вирусы. В многочисленных экспериментах с лейкозогенными вирусами животных, в основном вирусами мышей, а также путем цитогенетического, биохимического и иммунологического исследований лейкозных клеток больных доказано, что лейкозогенные вирусы путем мутации вызывают активацию клеточных протоонкогенов (нормальных генов роста, имеющих общее с лейкозогенными ретровирусами последовательности РНК). Доказано, что Т-клеточный лейкоз взрослых имеет вирусное происхождение.

Радиационная теория возникновения лейкозов

Доказательствами малигнизующего действия облучения на гемопоэтические клетки, в особенности облучения рентгеновскими лучами, послужило увеличение случаев заболевания лейкозами (лейкемиями) после взрыва атомной бомбы в Японии. Впервые такая связь была прослежена через три года после взрыва, а пик заболеваемости лейкозом был зарегистрирован 6 лет спустя. Подобные данные о связи лейкозов с рентгеновским облучением были получены в результате достаточно длительного наблюдения за подвергшимися облучению больными, страдавшими анкилозирующим спондилитом и лимфомами, а также за детьми, чьим матерям в диагностических целях проводилась рентгеноскопия матки во время беременности.

Как известно, рентгеновские лучи являются самым сильным из существующих мутагенов. Вызываемые ими мутации ДНК в радиочувствительных гемопоэтических клетках ведут к нарушениям в критические моменты митоза с последствиями в форме бесконтрольной пролиферации этих клеток и снижения их возможностей в плане дифференцировки. Также как и при опухолевой трансформации кроветворных клеток вирусного генеза, при лучевом канцерогенезе мишенью для этой трансформации служит ДНК клетки.

Генетическая теория возникновения лейкозов

Располагает достаточно убедительными аргументами, указывающими на возможность наследственного предрасположения к лейкозам. Последняя в значительной мере связана с нарушением репарации ДНК. Об этом свидетельствует высокая подверженность лейкозам больных болезнью Дауна и анемией Фанкони. Естественное повреждение ДНК при отсутствии ее должной репарации ведет к нарушению генетического кода, ответственного за критические этапы клеточной пролиферации.

Теория химического канцерогенеза возникновения лейкозов

Экспериментально доказана возможность индуцирования лейкозов у животных введением канцерогенных веществ (диметилбензантрацен, метилхолантрен). Так же в эксперименте показана возможность стимуляции лейкозогенеза метаболитами триптофана и тирозина. Накоплены данные, указывающие на увеличение риска заболевания лейкозами у людей, имеющих длительный профессиональный контакт с бензолом и летучими органическими растворителями (шоферы, работники кожевенной и обувной промышленности). В последние годы отмечено заметное учащение случаев острого лейкоза у больных злокачественными новообразованиями, леченных такими цитостатическими препаратами как циклофосфан и метотрексат. Химические вещества экзогенной и эндогенной природы способны вызывать нарушение генома стволовых кроветворных клеток.

ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗОВ

Основной особенностью лейкозов является клоновость, т.е. происхождение всей массы лейкозных клеток из одной первоначально измененной клетки. При этом под действием лейкозогенного фактора одна из клеток–предшественниц, оставаясь жизнеспособной, теряет потенцию к дифференцировке. Активация протоонкогенов может происходить в результате:

- возникновения точковых *мутаций в протоонкогенах*;
- *амплификации* генов (образование множественных копий протоонкогена);
- *включения* (вставки) *промотора* (активатора);
- перестройки ДНК путем *транслокации* хромосомного материала;
- *делеции* хромосом;
- *ингибиции антионкогена* (гена-протектора)

Продуктами онкогенов являются онкобелки, способные выполнять в процессах злокачественного роста гемопоэтических клеток *роль патологических факторов роста; рецепторов факторов роста сигнальных молекул*, обеспечивающих вход клетки в митотический цикл; *ядерных белков*, обеспечивающих транскрипцию ДНК.

Хромосомные аномалии в клетках костного мозга и периферической крови больных острой формой лейкоза обнаруживаются в 90% случаев. Их обнаружение играет важную роль как в прогностическом плане, так и в плане оценки эффекта применяемой терапии. В случае хронического миелоцитарного лейкоза выявляется *Филадельфийская хромосома*, обнаруженная в лейкозных клетках человека Ноэлем и Хангерфордом еще в 1961 году. Эту хромосому принято рассматривать как маркер хронического миелоцитарного лейкоза, хотя менее постоянно она обнаруживается и при остром лимфобластном лейкозе. Филадельфийская хромосома является следствием реципрокной транслокации, при которой происходит перенос длинного плеча 22 хромосомы на длинное плечо 9 хромосомы. Это приводит к укорочению 22 хромосомы. Именно она и названа Филадельфийской. Эта реципрокная транслокация ведет к превращению протонкогена в ген, ответственный за образование белка (*белка Абельсона*), усиливающего синтез тирозинкиназы, которая обеспечивает постоянное вхождение клетки в митотический цикл. Онкобелок Абельсона обнаруживается при хроническом миелоцитарном лейкозе и при остром лимфобластном лейкозе.

Таким образом, мутировавшая стволовая кроветворная клетка сохраняет свою функцию деления и производства себе подобных клеток, которые «ничего не умеют» кроме осуществления процессов деления. Отмеченные извращения в процессах клеточного деления и созревания связывают с нарушением внутриклеточного обмена, структурными изменениями РНК, в нормальных условиях играющую главную роль в процессах созревания и дифференциации клеток, и ДНК, регулирующую процессы пролиферации и являющиеся носителем наследственных свойств.

Лейкозные клетки, если даже они достигли достаточной степени зрелости, не способны реализовать ту программу, которую обычно выполняют нормальные зрелые клетки белой крови. Патологические клетки при лейкозе живут значительно дольше, бесконтрольно делятся и, несмотря на то, что клон патологически делящихся клеток невелик, они постепенно накапливаются, создавая значительную массу. Постоянно нарастающая масса лейкозных клеток вытесняет как чисто механически сохранившуюся здоровую популяцию клеток, так и с помощью гуморальных факторов (цитокинов). Выделяя гуморальные ингибиторы, лейкозные клетки способны избирательно угнетать пролиферацию, дифференцировку нормальных лейкоцитов и ускорять вступление их в апоптоз. Так, например, лейкозные клетки обладают способностью вырабатывать большое количество колониестимулирующего фактора. Этот фактор специфически сильнее действует на лейкозные клетки, как стимулятор пролиферации, чем нормальные клетки-предшественницы гемопоэза. Кроме того, нарастающая масса клеток по принципу обратной связи тормозит деление стволовых и полипотентных клеток-предшественников гемопоэза.

Нестабильность генотипа опухолевых клеток ведет к их изменчивости, появлению новых клеточных вариантов и отбору среди них наиболее автономных, все более независимых от регулирующих систем организма, от цитостатических воздействий.

Конкретное выражение опухолевого развития при лейкозах заключается в следующем:

- угнетение нормальных ростков кроветворения. Очень часто это касается в первую очередь того ростка, который претерпевает опухолевую трансформацию.
- наступление бластного криза, т.е. смена дифференцированной опухоли (хронического миелолейкоза, эритремии и т.п.) бластным лейкозом, соответствующим в основных своих чертах острому лейкозу.
- в процессе прогрессии бластные клетки могут терять ферментную специфичность, характеризующую их принадлежность к тому или иному ряду.
- в процессе прогрессии лейкозные клетки обретают способность к росту вне органов кроветворения. Выход бластных элементов в кровь – лейкемизация лейкоза – является этапом прогрессии.
- уход лейкозных клеток из-под контроля цитостатических препаратов – появление устойчивости к цитостатической терапии – отражает определенный этап прогрессии, т. е. связано с появлением новых клонов бластных клеток.
- способность к прогрессии в разных очагах лейкозной пролиферации неодинакова: в очагах первичной локализации процесса она выражена ярче, чем в очагах последующих метастазов.

Таким образом, если первоначально возникшая опухоль была моноклоновой, т.е. составлена из клеток однотипных, повторяющих все особенности первой мутированной клетки, то в дальнейшем появляются новые мутантные варианты клеток и опухоль будет носить поликлоновый характер.

О появлении нового клона свидетельствует появление нового очага метастаза лейкоза. Способность к метастазированию является одним из этапов опухолевой прогрессии и отражает не способность к переносу клеток, а способность к имплантации в конкретный орган.

Инфильтрация опухолевыми клетками костного мозга ведет к *подавлению роста клеток, не вовлеченных в опухолевую трансформацию*. Развивается метапластическая анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения (вплоть до агранулоцитоза), лимфоцитопения.

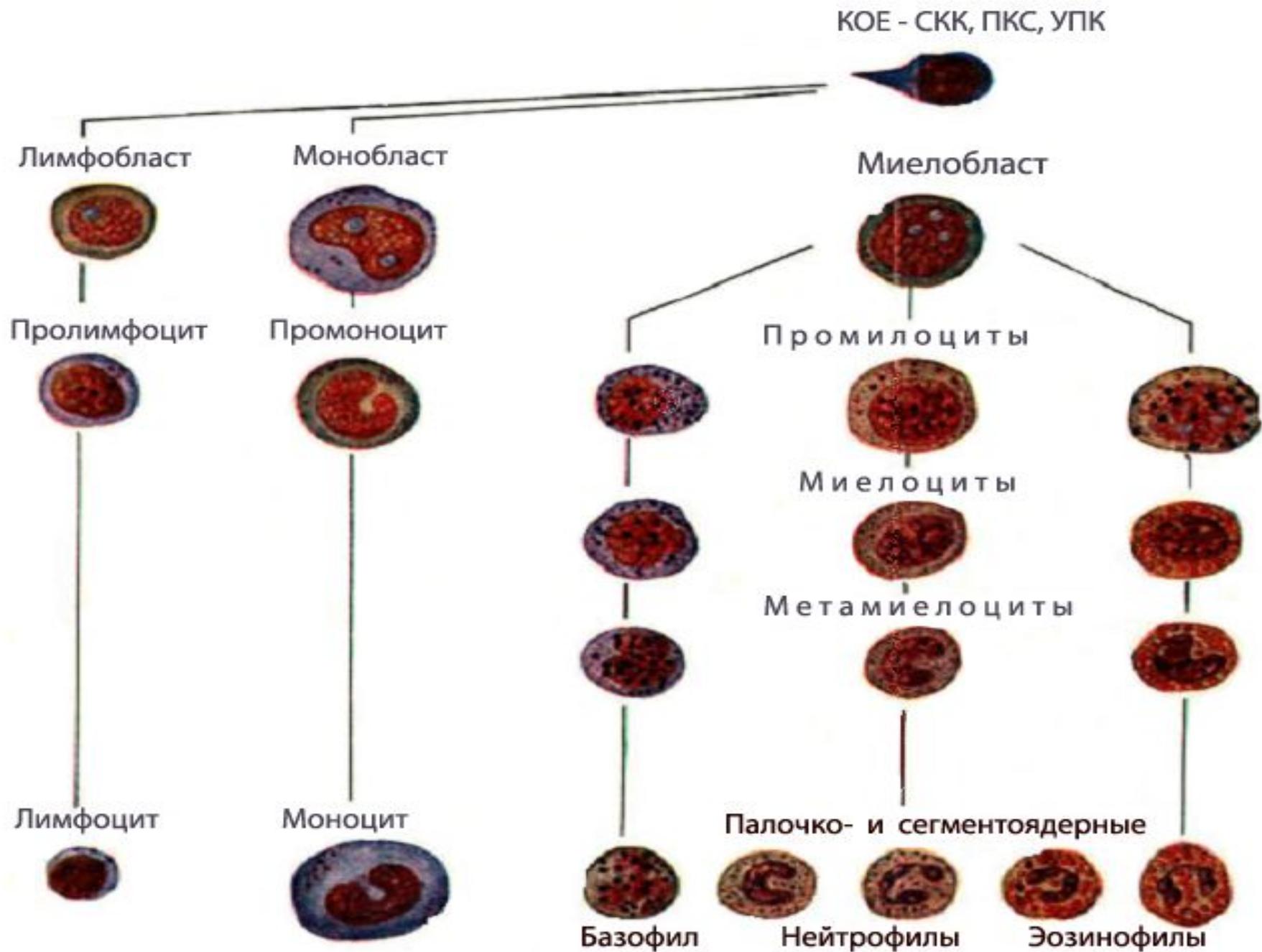
При лейкозах очень рано развиваются вторичные изменения в большинстве органов и систем больного (сердечно-сосудистой системе, почках, органах пищеварения и т.д), нарушения в которых нередко определяют прогноз заболевания. При лейкозах снижены защитные свойства организма – не только клеточного, но и гуморального, что обуславливает развитие различных инфекционных заболеваний. Сравнительно часто при лейкозах возникают аутоиммунные осложнения.

Патогенез проявлений, которые характеризуют лейкоз связаны с изменением в органах кроветворения. Эти изменения выражаются в системной гиперплазии, метаплазии и в клеточной атопии (анаплазии), свойственной любому опухолевому процессу, в том числе лейкозному. При лейкозе этот процесс сопровождается нарушением всех фаз кроветворения – пролиферации молодых клеточных элементов, их созревания, выхода в периферическую кровь, продолжительности жизни.

Исходя из патогенеза, можно выделить некоторые общие черты, характерные для лейкозов:

- появление в крови незрелых бластных клеток;
- метастазы в костный мозг (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками) и в другие органы, что сопровождается гиперпластическим синдромом (например, увеличение печени, селезенки, лимфоузлов);
- развитие анемии, тромбоцитопении, которым соответствуют специфические симптомы;
- резкое снижение иммунобиологической реактивности, что может привести к осложнениям в виде септической инфекции.

Схема лейкопоэза



Классификация лейкозов

I. Лейкозы по патогенетическому принципу подразделяют на **острые** и **хронические** в зависимости от того, что служит субстратом опухолевого роста и насколько лейкозные клетки сохранили способность дифференцироваться до зрелых.

К **острым** лейкозам относят опухоли с полной остановкой дифференцировки родоначальных кроветворных клеток на каком-то уровне созревания. Основным субстратом опухоли являются бластные клетки II, III и IV классов гемопоэза, утратившие способность к созреванию, т.е.

Незрелые клетки. В группу хронических лейкозов входят опухоли с частичной задержкой созревания клеток и накоплением клеток определенной степени зрелости. Основным субстратом опухоли являются **созревающие и зрелые клетки**, так как основная масса лейкозных клеток дифференцируется до зрелых клеток.

II. По общему количеству лейкоцитов в периферической крови лейкозы подразделяются на:

лейкопенический – количество лейкоцитов ниже нормы

алейкемический - количество лейкоцитов в пределах нормы, при этом в периферической крови бластные клетки могут отсутствовать и обнаруживаться лишь в ткани костного мозга

сублейкемический - количество лейкоцитов выше нормы, но не более 50 Г/л

лейкемический - количество лейкоцитов превышает 50 Г/л и может быть в пределах сотен

Острые лейкозы

Картина крови и костный мозг

Гематологическая картина в развернутой стадии заболевания характеризуется появлением в периферической крови большого числа бластных клеток – 50 - 90%. Бластные клетки, полностью потеряв способность к дифференцировке, не дозревают до конечной стадии, поэтому в лейкоцитарной формуле можно видеть так называемый лейкоэмический провал или лейкоэмическое зияние (*hiatus leukaemicus*), когда в периферической крови при большом количестве бластных клеток полностью отсутствуют промежуточные (переходные) формы созревания и имеется небольшой процент зрелых лейкоцитов. Зрелые клетки являются продуктами сохранившихся нормальных ростков крови.

Составляющие субстрат опухоли бластные клетки при различных вариантах острого лейкоза морфологически трудно различимы, но могут быть дифференцированы с помощью цитохимических методов по разнице содержания ферментов. Несмотря на большой атипизм лейкозных клеток они сохраняют известные морфологические и цитохимические черты сходные с нормальными аналогами. Поэтому, в большинстве современных классификаций острые лейкозы, в зависимости от того, из клетки какого типа идет опухолевый рост, подразделяют на:

- **лейкозы миелоидного происхождения** (острый миелобластный, промиелоцитарный, мегакариобластный, монобластный, эритро-миелоз)
- **лейкозы лимфоидного происхождения** (острый лимфобластный)
- **лейкозы из недифференцируемых клеток**, т.е. из клеток первых трех классов, морфологически и цитохимически неразличимых (острый недифференцированный).

У взрослых больных чаще встречается миелобластный и лимфобластный, у детей – лимфобластный и (реже) недифференцированный варианты острого лейкоза.

Окончательный диагноз острого лейкоза (особенно в тех случаях, когда лейкемические клетки не выходят в периферическую кровь) должен ставиться на основании исследования пунктата костного мозга. При этом основным диагностическим признаком является мономорфная картина костного мозга с преобладанием одноклеточных бластных клеток. Морфологические критерии последних очень изменчивы; как и все опухолевые клетки, лейкемические бласты атипичны, отличаются прогрессирующей анаплазией. По мере прогрессирования заболевания вследствие опухолевой прогрессии и под влиянием цитостатической терапии бластные клетки могут до неузнаваемости изменять свою морфологию, утрачивать ферментную специфичность.

Острый миелобластный лейкоз

Представляет собой опухоль, исходящую из клетки-предшественницы миелопоэза и состоящую преимущественно из родоначальных клеток гранулоцитарного ряда – миелобластов.

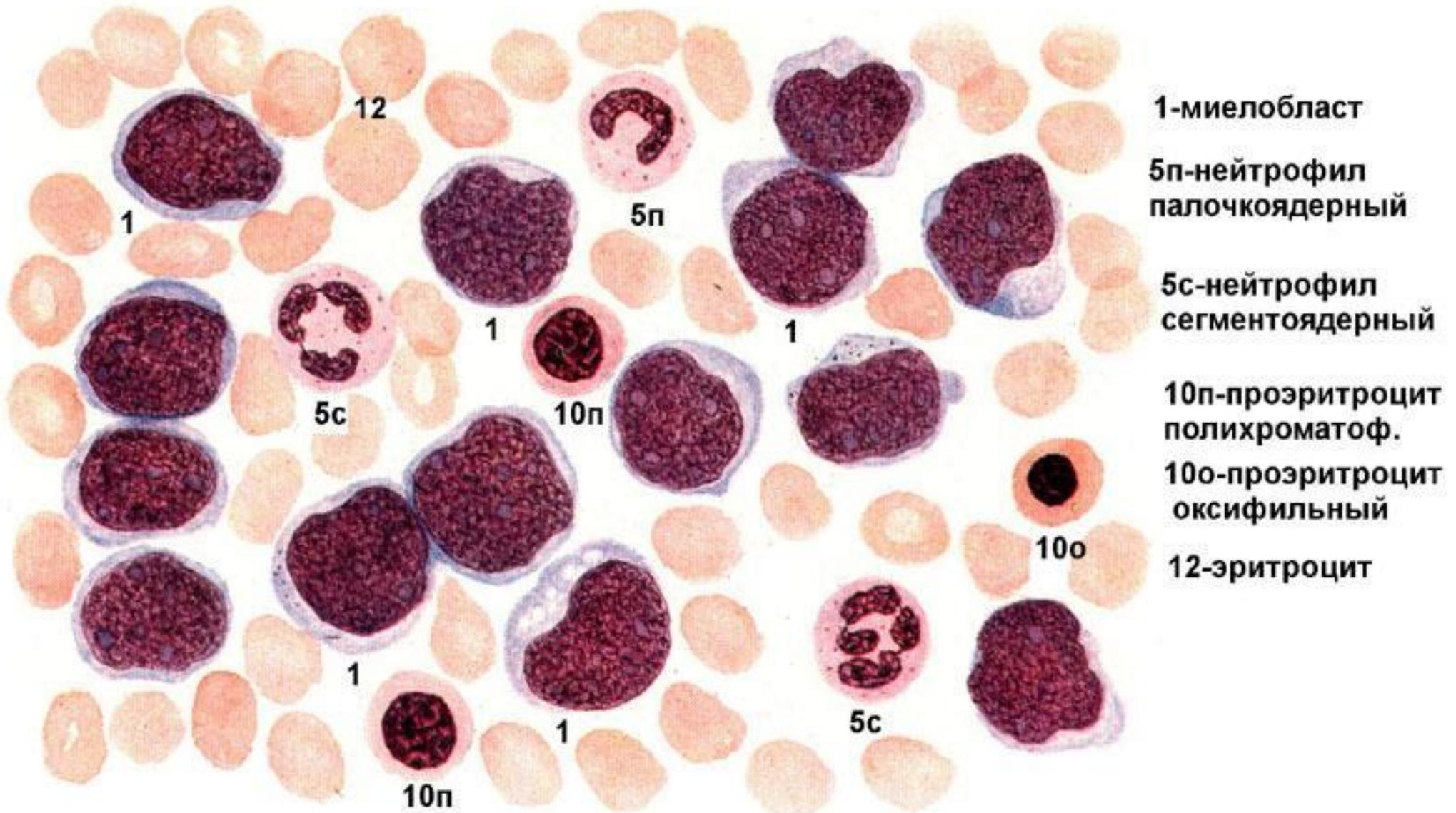
Картина периферической крови при остром миелобластном лейкозе.

Общее содержание лейкоцитов редко достигает больших цифр. Чаще это суб-, алейкемические или лейкопенические формы.

В крови наблюдается преобладание бластов. В мазке крови бластные клетки могут составлять от 30 до 70%, и обнаруживается так называемое **«лейкемическое зияние» (лейкемический провал)** - **отсутствие промежуточных, более зрелых форм гранулоцитов: промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов** и наличие зрелых палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. В крови практически **отсутствуют агранулоциты - моноциты и лимфоциты** или встречаются их единичные формы. Это состояние получило название агранулоцитоз.

Миелобластный лейкоз.

В периферической крови – обилие миелобластов.



Острый лимфобластный лейкоз

Представляет собой опухоль, возникающую из клетки-предшественницы лимфопоэза. Большая часть этих лейкозов имеет В-клеточное происхождение (80-85%).

Острый лимфобластный лейкоз наиболее часто встречается у детей в возрасте до 15 лет, при этом у мальчиков чаще, чем у девочек. Пик заболеваемости приходится на четырехлетний возраст. Продолжительность жизни больных без лечения составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Риск заболевания резко повышен у детей с врожденными иммунодефицитами.

Картина периферической крови и костного мозга при остром лимфобластном лейкозе.

В периферической крови преобладают лимфобласты – родоначальники клеток лимфопоэза.

В костном мозге отчетливо просматривается инфильтрация клетками лимфоидного ряда (до 80%). Как и в случае острого миелобластного лейкоза, бластные клетки вытесняют клетки остальных гемопоэтических линий, что приводит к анемии и тромбоцитопении.

Хронические лейкозы

В несколько упрощенном виде классификацию хронических лейкозов можно представить в следующем виде:

- 1. хронический миелоцитарный лейкоз,*
- 2. Хронический моноцитарный лейкоз,*
- 3. Хронический лимфоцитарный лейкоз.*

Хронический миелоцитарный лейкоз.

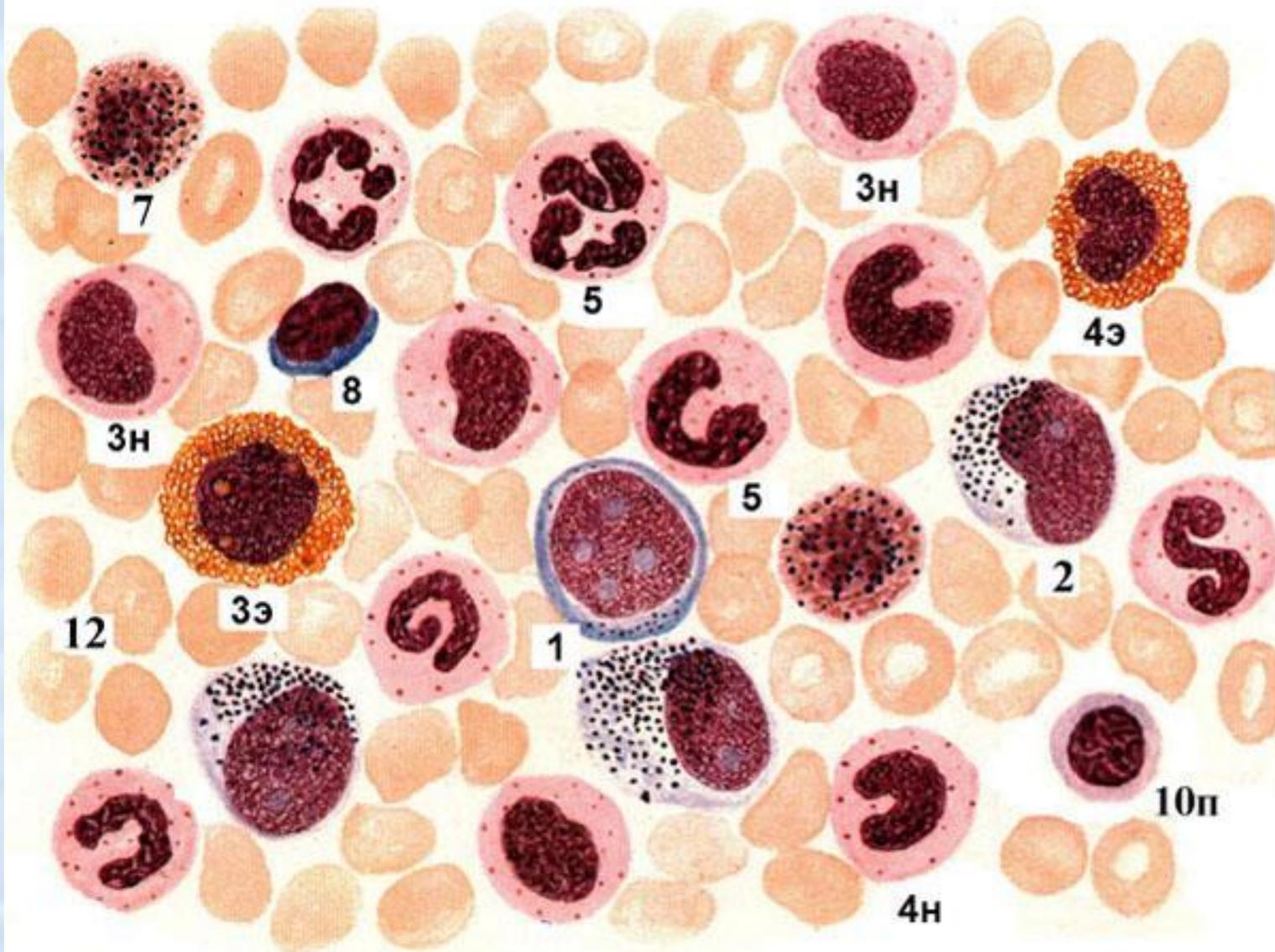
Хронический миелоцитарный лейкоз является наиболее распространенным заболеванием в группе лейкозов. Это опухоль, исходящая из клетки предшественницы миелопоэза. Морфологическим субстратом хронического миелоцитарного лейкоза являются зрелые и созревающие клетки гранулоцитарного ростка кроветворения. В типичном случае характерен нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным ядерным сдвигом влево: обнаруживаются единичные миелобласты, имеют место промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные формы гранулоцитов и преобладают сегментоядерные нейтрофилы. Весьма частым признаком хронического миелоцитарного лейкоза, особенно у детей, является увеличение числа базофилов и эозинофилов (базофильно-эозинофильная ассоциация). Важным диагностическим признаком заболевания является увеличение селезенки и печени, что связано с лейкозной инфильтрацией и появлением очагов миелоидного кроветворения в этих органах (экстрамедулярные очаги кроветворения).

Развернутая стадия хронического миелолейкоза характеризуется прогрессирующей цитопенией (анемия, лейко- и тромбоцитопения), возникновением лейкемических инфильтратов на коже, лимфоузлах, миокарде и других органах.

Таким образом, для **хронического миелоцитарного** лейкоза характерно:

1. В периферической крови отмечается наличие всех клеток гранулоцитарного ряда, начиная с бластных (**миелобласты**), присутствуют **переходные формы** (промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты) и зрелые гранулоциты (**палочко- и сегментноядерные нейтрофилы**), т.е. картина периферической крови напоминает пунктат костного мозга.
2. Наличие базофильно-эозинофильной ассоциации.
3. Наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения.

Хронический миелоцитарный лейкоз

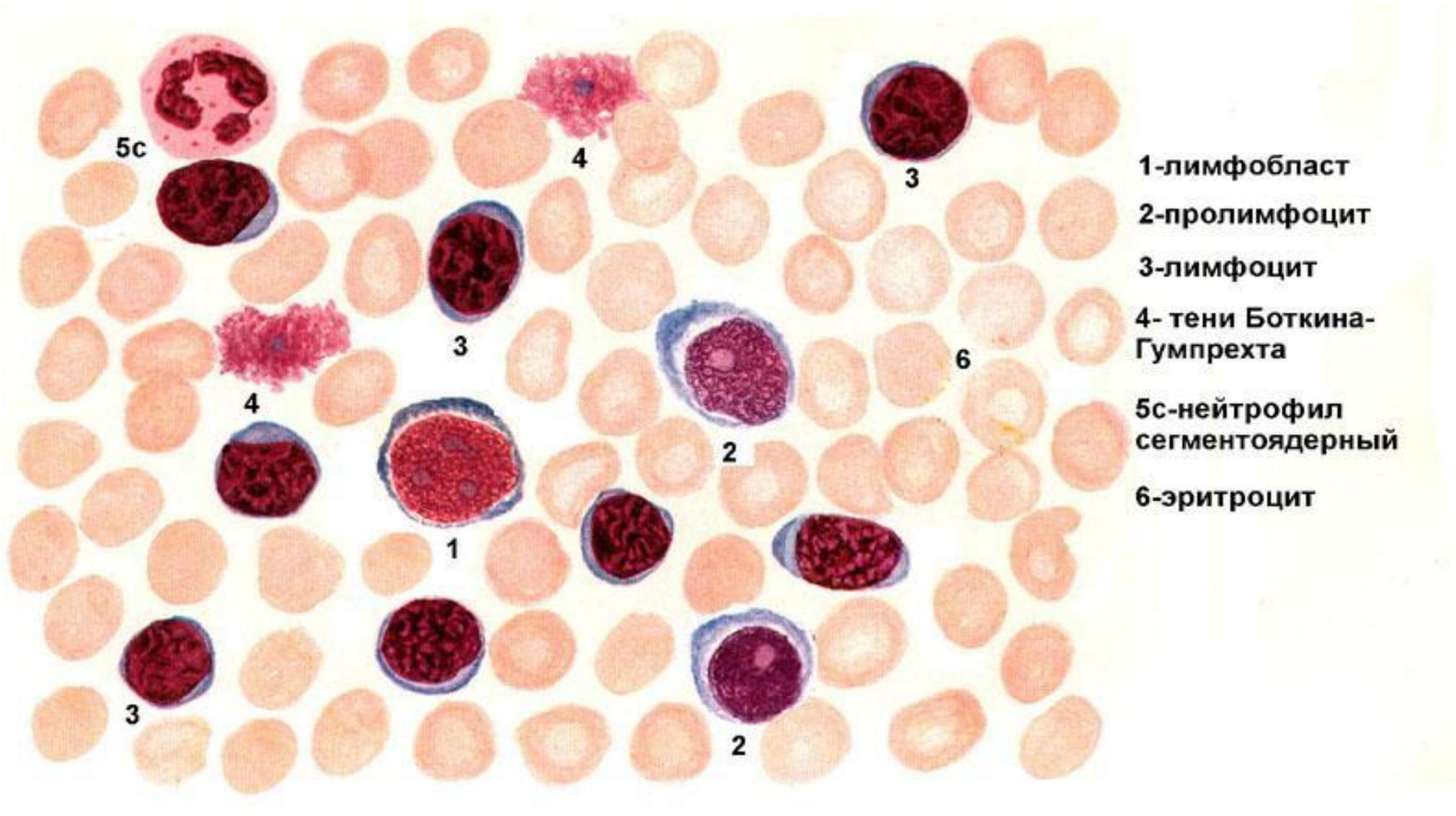


- 1-миелобласт
- 2-промиелоцит.
- 3н-миелоцит
нейтрофильн.
- 3э-миелоцит
эозинофильн.
- 4н-метамиелоцит
нейтрофильн.
- 4э-метамиелоцит
эозинофильн.
- 5-нейтрофил
- 7-базофил
- 8-лимфоцит
- 10п-проэритроцит
полихроматофильн.
- 12-эритроцит

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Представляет собой опухоль иммунокомпетентной ткани, состоящую преимущественно из зрелых лимфоцитов, представленных в большинстве случаев В-клетками. Чаще характерен лейкоцитоз. В картине крови обнаруживаются единичные лимфобласты, пролимфоциты и преобладают зрелые узкоцитоплазменные лимфоциты, содержание которых может достигать до 80% и более. Важным признаком является появление теней Боткина-Гумпрехта (раздавленные при приготовлении мазков неполноценные лимфоциты). Количество лимфоцитов в костном мозге составляет не менее 50% от всех клеток костного мозга. Разрастание лимфоидной ткани имеет место в лимфатических узлах, селезенке и печени, что сопровождается увеличением указанных органов.

Хронический лимфоцитарный лейкоз



Общие нарушения в организме при лейкозах

Общие нарушения в организме при лейкозах проявляются в виде ряда синдромов: анемического, геморрагического, инфекционного, метастатического и интоксикационного.

Анемический синдром.

Связан с угнетением эритроидного ростка костного мозга. Выражается в виде бледности кожных покровов и слизистых, одышки, сердцебиения, сонливости, слабости.

Геморрагический синдром

Возникновение геморрагического синдрома обусловлено:

- угнетением нормального тромбоцитопоэза и как следствие снижением продукции тромбоцитов;
- нарушениями в системе свертывания крови;
- усилением фибринолиза;
- развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Проявляется кровотечением из десен, носа, кишечника; возможны кровоизлияния в жизненно важные органы.

Метастатический синдром

Проявляется нарушением функции различных органов и систем вследствие появления в них лейкемических инфильтратов.

Инфекционный синдром

Причиной его является функциональная неполноценность лейкоцитов (например, снижение способности к фагоцитозу, нарушение ферментного гомеостаза, угнетение синтеза антител в лимфоцитах). При этом снижается резистентность к инфекциям (бактериальным, грибковым и вирусным). У пациентов с лейкозами выявляются как легкие (локальные) формы инфекций (например, кандидозные стоматиты, гингивиты, поражения слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса), так и тяжелые генерализованные процессы (сепсис).

Интоксикационный синдром

Связан с наводнением организма нуклеопротеидами – токсическими продуктами, образующимся при распаде лейкемических клеток. Проявляется лихорадкой, снижением массы тела и аппетита, слабостью, повышенной потливостью.

Используемые в терапии лейкозов цитостатические лекарственные препараты могут вызвать целый комплекс побочных эффектов со стороны нормальных органов и систем организма, объединенных термином «цитостатическая болезнь». Особенно высокую чувствительность к токсическому действию противолейкозных препаратов проявляют нормальные быстро обновляющиеся клеточные системы: костный мозг, лимфоидные органы, эпителий желудочно-кишечного тракта, кожа, волосяные фолликулы, активно пролиферирующие ткани репродуктивных органов. В связи с этим под влиянием терапии клинические и морфологические проявления того или иного вида лейкоза могут существенно изменяться.

Причинами смерти при лейкозах являются тяжелая анемия и тяжелая общая интоксикация, поражение жизненно важных органов (лейкозная инфильтрация, обширные кровоизлияния). Непосредственной причиной смерти больных могут стать инфекционные осложнения (пневмония, сепсис, перитонит).