

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы (лейкемии) – это системное прогрессирующее разрастание незрелой опухолевой ткани в органах кроветворения, исходящее из родоначальных (стволовых) клеток кроветворения с первичным поражением костного мозга и с быстрой гематогенной диссеминацией в другие органы и ткани, вследствие чего заболевание приобретает системный характер.

В основе лейкозов лежит неконтролируемая (безграничная) пролиферация клеток с нарушением способности их к дифференцировке и созреванию.

Лимфомы – регионарные опухолевые заболевания кроветворной и/или лимфоидной ткани.

Актуальность темы

- Лейкемии и лимфомы составляют 8% от всех злокачественных новообразований
- В США каждый год лейкоемиями заболевает около 25000 человек, из них умирает 15000-20000.
- В России за 2002 год было выявлено 8149 случаев лейкозов, острые лейкозы составили 3257 случаев, а хронические - 4872 случая

Этиология лейкозов - точно не установлена.

Об опухолевой природе лейкозов свидетельствует наличие общих закономерностей, объединяющих лейкозы и опухоли:

- нарушение способности клеток к дифференцировке;

- морфологическая и метаболическая

дисплазия клеток;

- общие этиологические факторы,

способствующие развитию лейкозов и

опухолей

Этиологические факторы.

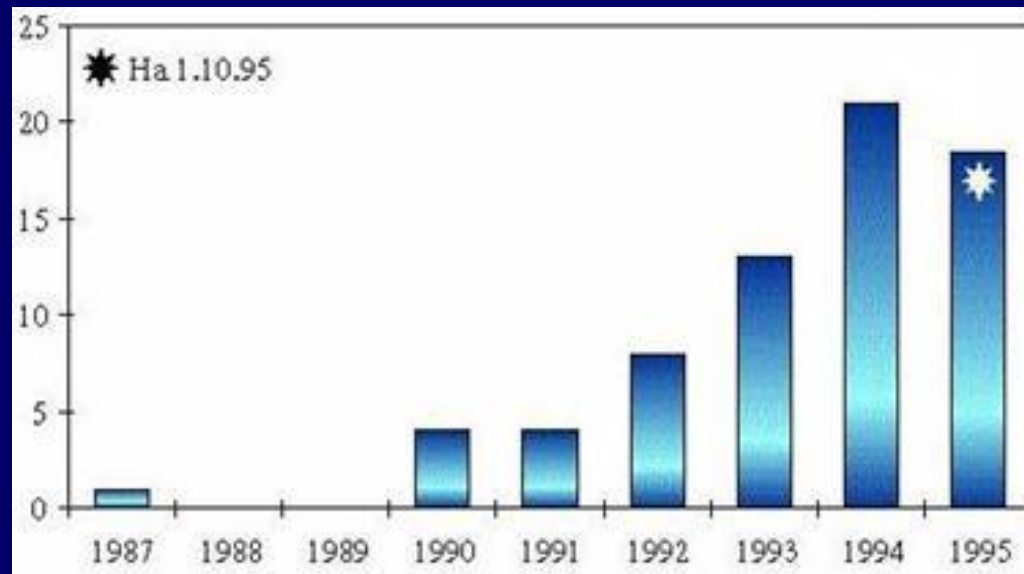
1. Вирусы.

1. Предполагают, что вирусы, которые вызывают лейкемию у животных, могут вызывать ее и у человека.
2. Впервые было описано в Японии, что ретровирус (человеческий Т-лимфотропный вирус I типа [HTLV-I]) является причиной возникновения одного из типов Т-лимфоцитарной лейкемии у человека.
3. Доказано что родственный вирус, HTLV-II, является причиной многих типов хронических Т-клеточных лейкемий.
4. Доказано участие вируса Беркитта в развитии некоторых лимфом.

Этиологические факторы.

2. Ионизирующее излучение.

1. Является причиной многочисленных случаев лейкемии у первых радиологов и жителей Хиросимы и Нагасаки после атомной бомбардировки.
2. Доказано повышение заболеваемости лейкемией у детей при внутриутробном облучении, а также развитие ее у больных, которые получали лучевую терапию при лечении анкилозирующего спондилита и болезни Ходжкина.



Заболеваемость раком щитовидной железы. Детское населения. Брянская область

Этиологические факторы.

3. Химические вещества.

1. Описаны случаи, когда причиной лейкозиев были мышьяк, бензол, фенилбутазон и хлорамфеникол.
2. Те же самые цитотоксические лекарства, которые используются для лечения опухолей, могут стать причиной развития лейкозиев.

4. При аплазии костного мозга

увеличивается предрасположенность к возникновению лейкозиев.

5. Иммунодефицитные состояния.

3. снижается иммунный надзор, что приводит к нарушению разрушения потенциально неопластических гемопоэтических клеток.

6. Генетический фактор.

Нарушения структуры хромосом часто обнаруживаются у больных с лейкозиев.

4. Филадельфийская хромосома (маленькая 22 хромосома, образующаяся в результате взаимной транслокации генетического материала между 22 и 9 хромосомами) при хронической миелоцитарной лейкозиев.
5. У детей с синдромом Дауна (трисомия по 21 хромосоме) в 20 раз выше риск заболевания лейкозиев.

Мутационно-клоновая теория происхождения лейкозов

лейкозогенный фактор

(ионизирующая радиация, химическое вещество, вирус и др.)

↓
мутация

(повреждение ДНК, нарушение генетического кода) одной из клеток-предшественников гемопоэза



нарушается информация деления и дифференцировки клеток



выход клеток из-под контроля регулирующих систем организма



безудержное размножение определенной разновидности клеток.

Классификация лейкозов.

По патогенетическому принципу, (исходя из особенностей морфологической характеристики лейкозных клеток)

лейкозы подразделяют:

- 1. Острые** - опухоли с полной остановкой дифференцировки родоначальных кроветворных клеток на каком-то уровне созревания - субстрат опухоли бластные клетки
- 2. Хронические** - опухоли с частичной задержкой созревания клеток и накоплением клеток определенной степени зрелости - субстратом опухоли являются созревающие и зрелые клетки

Классификация лейкозов.

По гисто- (cito-) генезу, характеру и направлению дифференцировки разрастающихся клеток:

Среди острых лейкозов выделяют:

- недифференцированный;
- миелобластный;
- лимфобластный;
- монобластный (миеломонобластный);
- эритробластный;
- мегакариобластный.

Среди хронических лейкозов

Лейкозы миелоцитарного происхождения:

- хронический миелоидный лейкоз;
- эритремия;
- истинная полицитемия Вакеза-Ослера и др.

Лейкозы лимфоцитарного происхождения:

- хронический лимфоидный лейкоз;
- лимфоматоз кожи (болезнь Сезари);
- парапρωтеинемические лейкозы (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина).

Лейкозы моноцитарного происхождения:

- хронический моноцитарный лейкоз;
- гистиоцитозы.

Классификация лейкозов.

По клиническому течению:

- 1. Острые лейкозы (лейкемии)** – начинаются остро, быстро прогрессируют, при отсутствии лечения приводят к смерти в течение нескольких месяцев. В крови обычно определяется большое количество *бластных клеток*.
- 2. Хронические лейкозы (лейкемии)** - начинаются постепенно и медленно прогрессируют, даже при отсутствии лечения больные могут прожить несколько лет. В крови выявляются обычно *незрелые, но с тенденцией к созреванию клетки*.

Классификация лейкозов.

По картине периферической крови:

- I. Лейкемические, которые характеризуются значительным увеличением количества лейкоцитов, в том числе и лейкозных клеток, в периферической крови (десятки и сотни тысяч, иногда до миллиона в 1 мкл крови). Это наиболее частая форма.
- II. Сублейкемические, при которых количество лейкоцитов несколько выше нормы (15-25 тысяч в 1 мкл крови), но в крови определяются опухолевые клетки.
- III. Алейкемические, при которых количество лейкоцитов в пределах нормы, в крови не определяются опухолевые клетки. Этот тип наблюдается редко, но он возникает обычно уже на ранних этапах заболевания. С целью диагностики используют трепанобиопсию крыла подвздошной кости или пунктат костного мозга грудины.
- V. Лейкопенические, при которых количество лейкоцитов ниже нормы, иногда может достигать одной тысячи, но могут быть качественные изменения, обусловленные появлением лейкозных клеток.

Франко-американо-британская (FAB) классификация острых лейкозиев

Острая лимфобластная лейкозиев (ОЛЛ)

(составляют

30% всех острых лейкозов)

- L1** «Гомогенные» лимфобласты среднего размера; иммунологически немаркируемые, но охватывающие несколько типов, включая простую ОЛЛ и пре-В ОЛЛ; встречается у детей; имеет самый хороший прогноз.
- L2** Гетерогенные бластные клетки; также смешанная группа, некоторые немаркируемые, Т-клеточные; наблюдается обычно у взрослых и имеет плохой прогноз.
- L3** Гомогенные базофильные бластные клетки (типа клеток при лимфоме Беркитта), состоит из В-клеток и имеет плохой прогноз.

L 1 и L 2 подварианты могут быть Т-клеточной формой или ни-Т- ни В-клеточной формой, а L 3 подвариант В- клеточной формой.

От подварианта зависит курс проводимой терапии и прогноз жизни больного

Франко-американо-британская классификация острых лейкозий

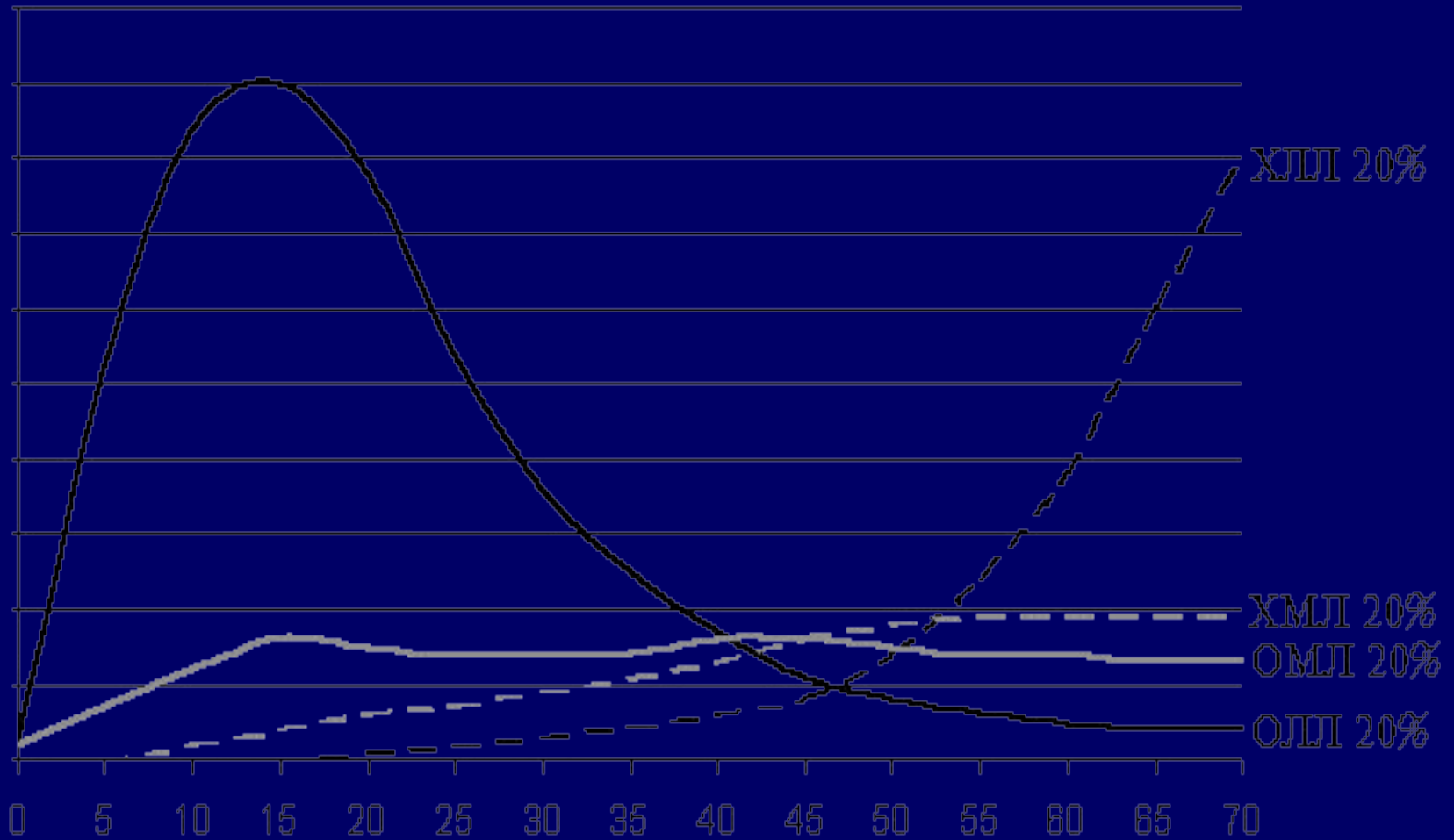
Острая миелобластная лейкозия (ОМЛ)

(составляют

около 70% всех острых лейкозов)

1. **M1** Состоит только из миелобластов без созревания
2. **M2** Миелобласты с признаками созревания
3. **M3** Острая промиелобластная лейкозия; промиелобласты имеют множество темных азурофильных цитоплазматических гранул.
4. **M4** Острая миеломонобластная лейкозия, развивающаяся из общих клеток-предшественников моноцитов и гранулоцитов.
5. **M5** Острая монобластная лейкозия
6. **M6** Эритролейкемия (синдром Ди Гуглиельмо; доминируют эритробласты при присутствии миелобластов.
7. **M7** Мегакариобластная лейкозия

Заболееваемость различными видами лейкемий в зависимости от возраста



ОЛЛ – острая лимфобластная лейкемия;

ОМЛ – острая миелобластная лейкемия;

ХЛЛ – хроническая лимфоцитарная лейкемия;

ХМЛ – хроническая миелоцитарная лейкемия.

Острые лейкозы

Острый лейкоз –

- Это заболевание, в основе которого лежит образование клона злокачественных (бластных) клеток, имеющих общую клетку-предшественницу.
- Бласты инфильтрируют костный мозг, вытесняя постепенно нормальные гемопоэтические клетки, что приводит к резкому угнетению кроветворения.
- Характерна бластная инфильтрация внутренних органов.

Острый миелобластный лейкоз.

1. Встречается в любом возрасте, но наиболее часто у подростков (пик в 15-20 лет)
2. Представляет собой опухоль, исходящую из клетки-предшественницы миелопоэза и состоящую преимущественно из родоначальных клеток гранулоцитарного ряда - миелобластов.

Острый лимфобластный лейкоз.

1. *Встречается в раннем детском возрасте (пик в 3-4 года).*
2. *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.*
3. *ОЛЛ составляет около 85% лейкозов, встречающихся у детей.*
4. *Это опухоль, возникающая из клетки-предшественницы лимфопоэза.*
5. *два типа течения **острого лимфобластного лейкоза** (ОЛЛ): В-линейный и Т-линейный, в зависимости от типа клеток - лимфоидных предшественников.*

Клинические признаки острого лимфобластного лейкоза

1. *Синдром интоксикации*
2. *Гиперпластический синдром*
3. *Анемический синдром*
4. *Геморрагический синдром*
5. *Дыхательные нарушения,*
6. *кровоизлияния в сетчатку глаза, отек зрительного нерва.*
7. *инфицированные осложнения*

Острый недифференцированный лейкоз.

1. Морфологический субстрат опухоли морфологически напоминает лимфобласты, но отличаются цитохимической интактностью.
2. Острый недифференцированный лейкоз протекает как септическое заболевание
3. Для острого недифференцированного лейкоза характерна инфильтрация всех органов кроветворения и паренхиматозных органов недифференцированными однородного вида мелкими, круглыми, гиперхромными клетками гемопоэза

Клиника острых лейкозов

Заболевание встречается во всех возрастных группах, включая детей и лиц пожилого возраста.

Общие симптомы интоксикации

1. острое начало
2. высокая лихорадка
3. явления тяжелой интоксикации (бледность, быстрая утомляемость, недомогание)

Симптомы быстрой прогрессии опухолевого заболевания

(обусловлены бластной инфильтрацией костного мозга и внутренних органов)

1. характерны увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки
2. боли в костях и суставах
3. геморрагии
4. Реже появляется стоматит, головная боль, обмороки, изменения со стороны нервной системы.

Стадии острого лейкоза

1. Начальная - оценивается ретроспективно.

2. Развернутый период с клиническими и гематологическими проявлениями.

- а) первая атака;
- б) рецидив болезни;
- в) второй рецидив и т.д.;
- г) частичная ремиссия
- д) полная ремиссия.

3. Терминальная - отсутствие эффекта от цитостатической терапии, угнетение нормального кроветворения.

4. Выздоровление (полная ремиссия на протяжении 5 лет)

Фазы болезни:

- а) **алейкемическая** (без выхода бластов в периферическую кровь);
- б) **лейкемическая** (с выходом бластных клеток в периферическую кровь).

Развернутая стадия острого лейкоза

заболевания характеризуется классической триадой

1. **Лейкоцитозом**
2. **Появлением в крови большого числа бластных клеток**
3. **Лейкемическое зияние (hiatus leukaemicus) - в**
периферической крови преобладают бластные клетки, имеется небольшой процент зрелых лейкоцитов и практически отсутствуют промежуточные формы созревания.

Дополнительные признаки (угнетение нормального гемопоэза вследствие лейкемической трансформации кроветворения)

1. **нормохромная анемия** - проявляется бледностью, вялостью, одышкой
2. **тромбоцитопения** - спонтанное образование гематом, кровотечения из носа, матки, мест инъекций, десен
3. **либо алейкемическая картина** - приводит к различным инфекционным осложнениям
3. **либо наличие бластных клеток, в костном мозге - 30% и более бластов.**

Кровь при острых лейкозов

	ОЛ	Норма
Эритроциты (x10 г/л)	понижено	4-5-5,5
Гемоглобин, г/л	понижено	130-180
Цветовой показатель	норма	0,85-1,05
Ретикулоциты, %	0	0,5-1
Тромбоциты (x 10 ^л)	Понижено	180< S50
СОЭ мм/час	повышено	0-15
Лейкоциты (x 10 12)	Повышено/понижено	4-8,8
Нейтрофилы палочмядерные	понижено	1-в
Нейтрофилы сегментоздерные	понижено	47-72
Эозинофилы, "h	мало	0,5-5
Базофилы, %	мало	0-1
Лимфоциты, %	мало	19-37
Моноциты, %	мало	9
Бласты, %	МНОГО	нет

Стадия частичной ремиссии острого лейкоза

1. уменьшение бластных клеток в костном мозге,
2. в спинномозговой жидкости при ликвидации клинических признаков нейролейкоза
3. и (или) при подавлении очагов лейкозной инфильтрации в других органах, вне костного мозга.

Рецидив острого лейкоза

1. Костномозговой (появление в пунктате более 5% бластных клеток)
2. Внекостномозговой
(с различной локализацией лейкозной инфильтрации)
 - нейролейкоз,
 - лейкозная инфильтрация селезенки,
 - лейкозная инфильтрация лимфоузлов,
 - лейкозная инфильтрация гайморовых пазух,
 - лейкозная инфильтрация яичек и др.).

Стадия полной ремиссии острого лейкоза:

А) Нормализация общего состояния больного;

Б) В пунктате костного мозга

1. не более 5% бластных клеток,
2. общее количество бластных и лимфоидных клеток в нем не превышает 40%;

В) В периферической крови

3. бластных клеток не должно быть,
4. в крови лейкоцитов не менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$;
5. тромбоцитов не менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$;

Г) Нормальный состав спинномозговой жидкости

Д) Отсутствие клинических признаков лейкозной пролиферации.

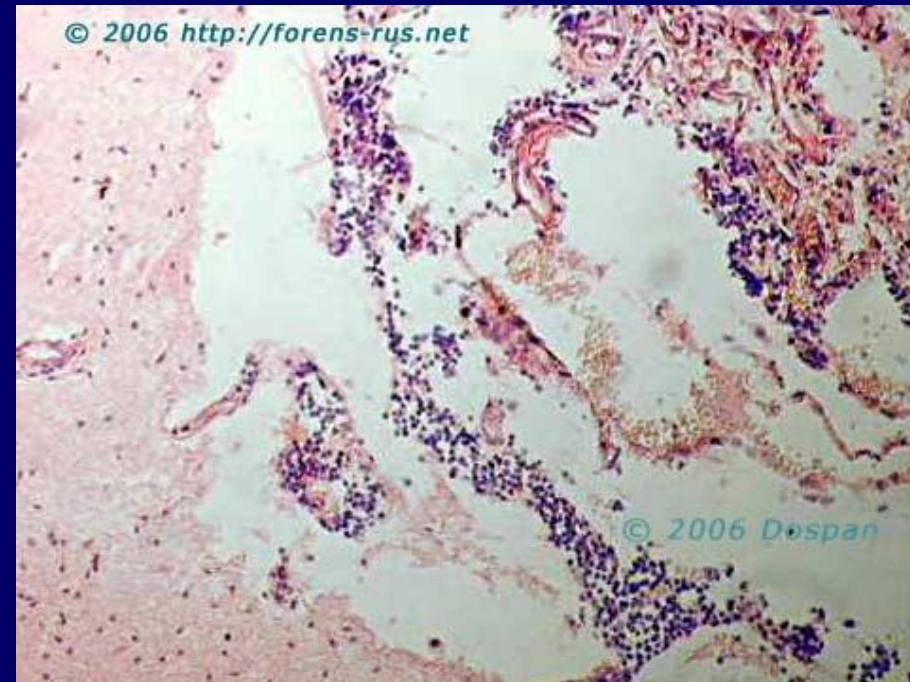
Клинические маски острого лейкоза

- лимфаденит,
- эпидемический паротит,
- туберкулез,
- лимфогранулематоз,
- ревматизм,
- ревматоидный артрит,
- гепатиты,
- инфекционный мононуклеоз,
- острый аппендицит,
- затяжные простудные заболевания,
- длительные язвено - некротические стоматиты,
- ангины,
- сепсис,
- апластическая анемия,
- гемолитическая анемия,
- тромбоцитопеническая пурпура,
- геморрагический васкулит,
- дизентерия,
- мелкоочаговая пневмония.

НЕЙРОЛЕЙКОЗ *(лейкозное поражение нервной системы)*

1. **Развивается** вследствие метастазирования лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга, в вещество мозга и нервные стволы.
2. **Диагноз** нейролейкоза ставится на основании обнаружения бластных клеток в ликворе.
3. При нейролейкозе **в ликворе** может наблюдаться переменный цитоз до нескольких тысяч клеток в 1 мкл., повышение уровня белка и снижение уровня глюкозы, цвет жидкости, как правило, сероватый, с положительной реакцией Панди.
4. **Клинические проявления**
 - могут не наблюдаться;
 - могут быть самыми разнообразными:
 - изменение поведения: раздражительность, вялость, необщительность.
 - появляется головная боль, тошнота, рвота (при менингеальной форме),
 - очаговая симптоматика в виде поражения черепных нервов, пирамидной недостаточности, мозжечковых симптомов, судорог, нарушения речи и сознания (при менингоэнцефалической и энцефалической форме), нижних парапарезов, нарушение походки и функции тазовых органов, корешковых симптомов (при менингомиелитической форме).

НЕЙРОЛЕЙКОЗ (лейкозное поражение нервной системы)

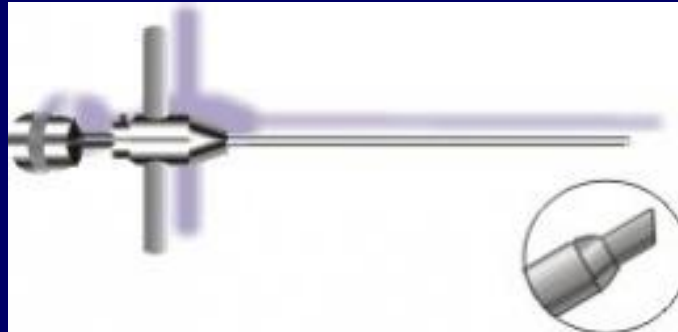
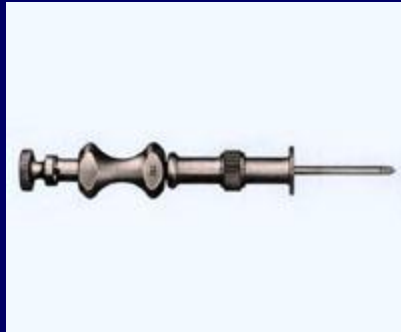


Лимфобластная инфильтрация мягкой мозговой оболочки x400

Диагностика острых лейкозов

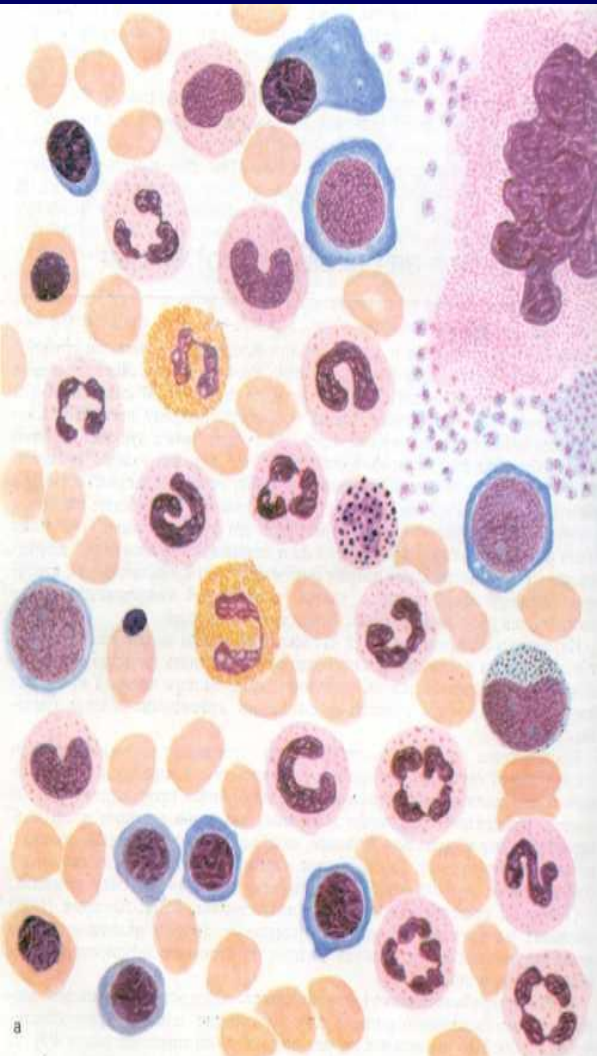
Окончательный диагноз острого лейкоза ставится на основании исследования пунктата костного мозга.

При этом основным диагностическим признаком является мономорфная картина костного мозга с преобладанием одноклеточных бластных клеток.

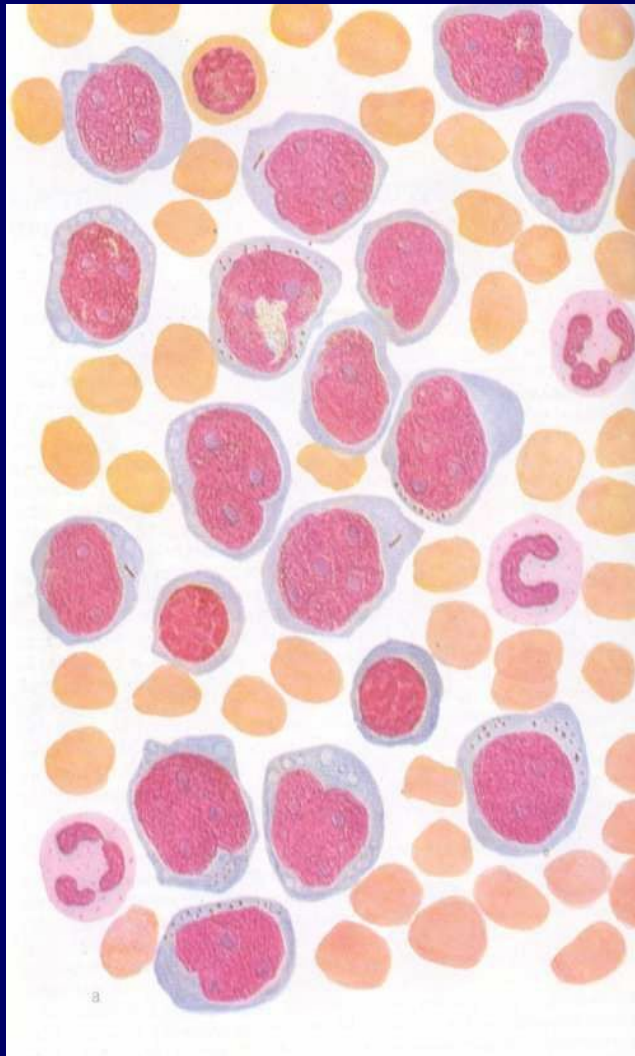


Диагностика острых лейкозов.

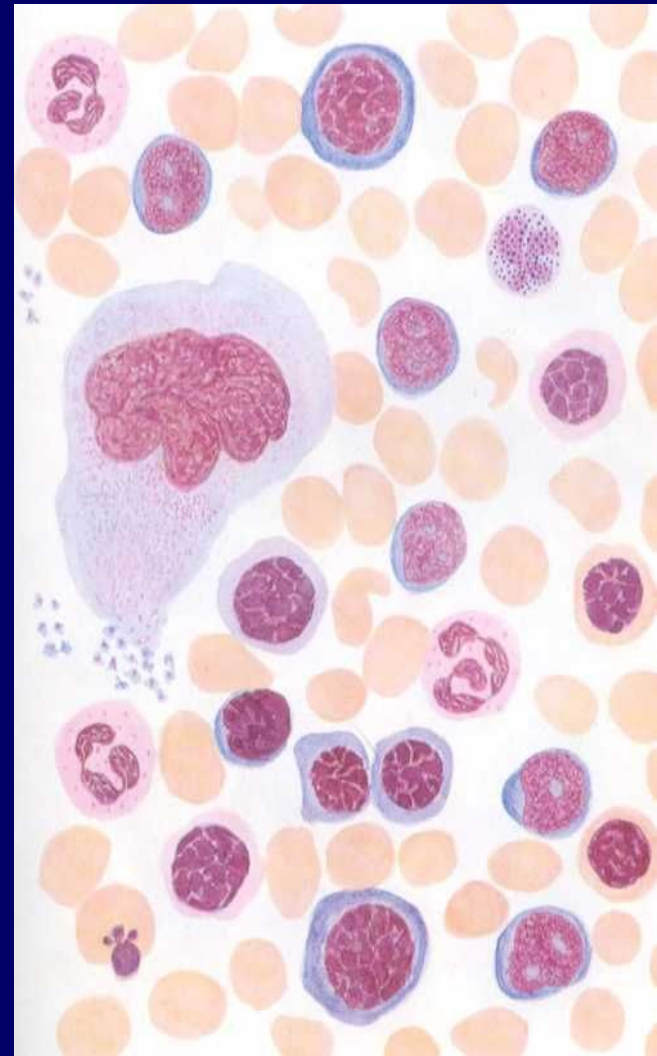
Сравнительная картина ККМ.



Красный костный мозг в
норме



ККМ при миелобластном
лейкозе



ККМ при лимфобластном
лейкозе

Прогноз течения лейкозов

Пятилетняя выживаемость зависит от типа лейкоза и возраста пациентов:

- ОЛЛ у детей - 65 - 75%;
- ОЛЛ у взрослых - 20 - 35%;
- ОМЛ у пациентов моложе 55 лет - 40 - 60%;
- ОМЛ у пациентов старше 55 лет - 20%.

Причины смерти:

1. кровотечение (геморрагический диатез), кровоизлияние в мозг;
2. интоксикация;
3. присоединение инфекций (сепсис) и др.

Хронические лейкозы

Хронические лейкозы.

Основные характеристики заболевания:

1. Постепенное начало
2. Медленная прогрессия
3. Даже без лечения продолжительность жизни составляет 10-15 лет
4. Каждая ранняя опухолевая клетка способна, кроме неуправляемого размножения, к дальнейшему созреванию, дифференцировке до зрелых клеток, зрелых лимфоцитов

Основные синдромы хронических лейкозов

1. Анемический синдром.

Связан с угнетением эритроидного ростка костного мозга.

2. Геморрагический синдром (кровотечения из десен, носа, кишечника; возможны кровоизлияния в жизненно важные органы). Обусловлен снижением продукции тромбоцитов.

3. Инфекционный синдром.

Причиной его является функциональная неполноценность лейкоэмических лейкоцитов (снижение способности к фагоцитозу, нарушение ферментного гомеостаза, угнетение синтеза антител в лимфоцитах и т. д.).

4. Метастатический синдром.

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

5. Интоксикационный синдром.

Связан с наводнением организма нуклеопротеидами - токсическими продуктами, образующимися при распаде (гибели) лейкоэмических клеток.

Стадии хронических лейкозов

1. Начальная (компенсированная) - проявляется миелоидной пролиферацией и небольшими изменениями крови, без интоксикации.

2. Развернутая - выраженные клиничко-гематологические проявления

- интоксикация (слабость, анорексия, лихорадка, потливость, головные боли)
- увеличение внутренних органов в результате дистрофических изменений и инфильтрации их опухолевыми клетками (лейкемические инфильтраты).

гепато- и спленомегалия, генерализованное увеличение лимфатических узлов. Селезенка при хроническом лимфоцитарном лейкозе увеличивается до 1 кг. При хроническом миелоцитарном лейкозе ее вес может достигать 5-6 кг (в норме 120-150 гр.),

- миелоидная пролиферация костного мозга,
- изменения периферической крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения)

Стадии хронических лейкозов

3. Терминальная

- основным признаком терминальной стадии является поликлоновость патологических клеток (анэуплоидия), выявляемая при кариологическом исследовании
- рефрактерность к цитостатической терапии,
- истощение, дистрофия внутренних органов,
- значительная гепато- и спленомегалия,
- прогрессирующей цитопениеи
 - ✓ выраженная анемия,
 - ✓ тромбоцитопения,
 - ✓ развитие бластных кризов.
- возникновение лейкемических инфильтратов в коже, лимфоузлах, миокарде и других органах.

Течение хронических лейкозов

- 1. Доброкачественное течение** – стабильное течение заболевания без признаков резкого ухудшения состояния
 - 2. Бластные кризы** - в крови появляются бластные, самые недифференцированные формы лейкозных клеток. Заболевание резко утяжеляется, и течение **напоминает острый лейкоз** и нередко в этот период заканчивается смертельным исходом.
- Например, при хронической миелоцитарной лейкемии **миелобласты** в костном мозге составляют не более 5%. При увеличении их количества более 5% говорят об **обострении или бластном кризе**.

Хронический миелолейкоз.

1. Опухоль, исходящая из клетки-предшественницы миелопоэза.
2. Одно из самых частых заболеваний в группе хронических лейкозов
3. Морфологическим субстратом являются зрелые и созревающие клетки гранулоцитарного ростка кроветворения.

В клиническом анализе крови:

1. нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным ядерным сдвигом влево:
2. единичные миелобласты,
3. промиелоциты,
4. миелоциты,
5. метамиелоциты,
6. палочко- и сегментоядерные формы гранулоцитов.
7. гипертромбоцитоз.
8. Часто - увеличение числа базофилов и эозинофилов (базофильно-эозинофильная ассоциация).

увеличение селезенки и печени, что связано с лейкозной инфильтрацией и появлением очагов миелоидного кроветворения в этих органах.

Гемморагический синдром при хроническом миелолейкозе



на коже синюшные ограниченные инфильтраты, кровоизлияния

Гемморагический синдром при хроническим миелолейкозом:



Хронический миелолейкоз. Прогноз

Прогноз определяется стадией хронического миелолейкоза.

При правильном лечении развернутая стадия может продолжаться в среднем около 4 лет, нередко 5—10 лет.

Длительность жизни больных в терминальной стадии даже при комбинированной полихимиотерапии обычно не превышает 6—12 мес.

Хронический лимфолейкоз.

1. Опухолевое заболевание лимфатической ткани моноклоновой природы с обязательным первичным поражением костного мозга, представленное относительно зрелыми лимфоцитами (в 95% - В-лимфоцитами, в 5% - Т-лимфоцитами).
Т.О. ХЛЛ - опухоль
иммунокомпетентной ткани, состоящая преимущественно из зрелых лимфоцитов, представленных в большинстве случаев В-клетками
2. Заболеванием в 2 раза чаще встречается у мужчин, поражает зрелый и пожилой возраст (50-70 лет).
3. Заболеваемость хроническим лимфолейкозом в разных странах колеблется от 0.04 до 3.7 на 100000 населения, пик приходится на возраст 50-70 лет.
4. Хронический лимфолейкоз неоднородное заболевание как по своим клиническим проявлениям, так и по темпам развития и длительности течения. В то время как средняя продолжительность болезни составляет 5-6 лет, имеются случаи как 2-3 летнего, так и 20-30 летнего течения.

Хронический лимфолейкоз.

5. Бластные кризы наблюдаются крайне редко,
6. Не развивается также вторичная резистентность к цитостатическим препаратам.
7. ХЛЛ является достаточно медленно протекающим заболеванием.
8. Длительность жизни больных может варьировать от 1 -- 2 лет до нескольких десятков лет. Средняя продолжительность жизни составляет около 10 лет.
9. Функциональная неполноценность образующих опухоль лимфоцитов приводит к нарушению иммунологического гомеостаза у больных, что, в свою очередь, становится причиной аутоиммунных конфликтов (аутоиммунные гемолитические анемии и тромбоцитопении); инфекционных осложнений (вследствие нарушения антителообразования) и т. д.

Клинические стадии ХЛЛ.

Начальная стадия.

1. Чаще возникает бессимптомно.
2. Выявление заболевания носит случайный характер, чаще по изменениям в общем анализе крови.
3. Могут быть жалобы неспецифического характера: общая слабость, потливость, утомляемость, снижение трудоспособности.
4. Возможно увеличение одного лимфоузла или группы лимфоузлов - лимфоузлы безболезненны, эластичны, подвижны, не спаяны между собой.
5. Увеличение печени и селезенки нет.
6. В гемограмме: чаще лейкоцитоз умеренный ($20-40 \cdot 10^9$ на л), за счет лимфоцитов (40-50%), при этом абсолютный лимфоцитоз должен быть не менее 5 на 10^9 /л. В крови появляются клетки лейколиза, тени Боткина-Гумпрехта.
7. В костном мозге - лимфоидный росток составляет не менее 30% (30-40%) клеток, отмечается некоторое сужение эритроидного и мегакариоцитарного ростков.
8. Начальная стадия может продолжаться от 2 до 8 и более лет.

Клинические стадии ХЛЛ.

Развернутая стадия.

1. Отмечается дальнейший опухолевый рост, лимфоидная пролиферация.
2. Появляется часто генерализованная лимфоаденопатия,
3. Гепатоспленомегалия, похудание, склонность к инфекциям.
4. **В гемограмме** - нарастание лимфоцитарного лейкоцитоза. Степень лейкоцитоза может быть разной (от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $800-900 \times 10^9/\text{л}$), редко имеет место лейкопенический вариант.
5. **В периферической крови** лимфоциты составляют 60-90%, появляются более ранние формы (лимфобласты, пролимфоциты). Часто выявляется анемия, тромбоцитопения, тени Боткина-Гумпрехта.
 - **При доброкачественной форме** количество лейкоцитов нарастает медленно с долгосохраняющимся кроветворением.
 - **При опухолевой форме** на фоне генерализованной лимфоаденопатии одна группа лимфоузлов быстрее увеличивается, но лейкоцитоз при этой форме не высокий.
 - **При костномозговой форме** нет выраженного гиперпластического синдрома, раньше появляется тяжелая анемия, тромбоцитопения, быстрее нарастает лимфоидная пролиферация в **костном мозге**.
 - **При волосатоклеточном ХЛЛ** лимфоциты имеют волосоподобные выросты цитоплазмы, при этом варианте нет выраженной лимфоаденопатии, чаще спленомегалия, лейкопенические формы.

Клинические стадии ХЛЛ.

Терминальная стадия.

1. Нарастает интоксикация, кахексия.
2. Характерно присоединение инфекций.
3. В анализах крови - развивается тяжелая цитопения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения.
4. Возможно появление бластного криза (увеличение количества лимфобластов более 20-30% в костном мозге).
5. Чаще больные погибают не от бластного криза, а от присоединения других более грозных заболеваний, которые могут появляться и в развернутую стадию (лимфосаркомы, раки - чаще кожи, бронхогенный рак и др.).

Клинические стадии ХЛЛ.

Критерии стадии ремиссии.

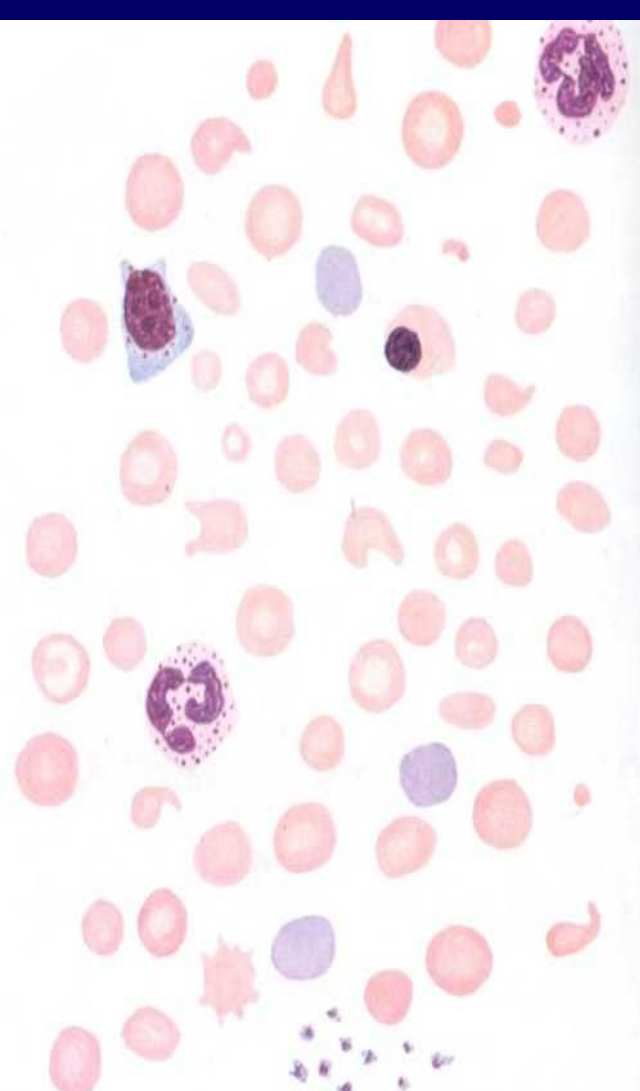
1. В костном мозге - лимфоциты не более 30%, остальные показатели в норме.
2. В гемограмме - лимфоциты не более 4 тысяч, гемоглобин более 110 г/л (без гемотрансфузий).
3. Уменьшение до нормы печени, селезенки, лимфоузлов.

Критерии прогрессирования ХЛЛ.

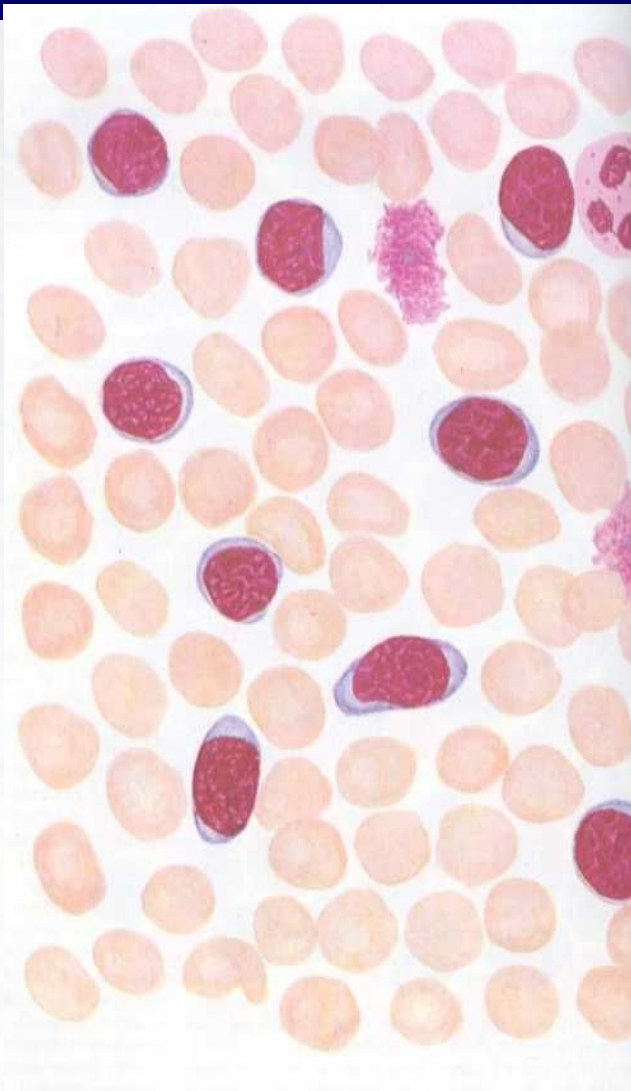
1. потеря веса более 10% за 6 месяцев,
2. нарастание слабости, потливости,
3. повышение температуры тела,
4. нарастание или появление цитопении,
5. увеличение селезенки,
6. увеличение количества увеличенных лимфоузлов вдвое за 2-3 месяца
7. удвоение лейкоцитов за 6 месяцев или на 50% за 2 месяца.

Диагностика хронических лейкозов.

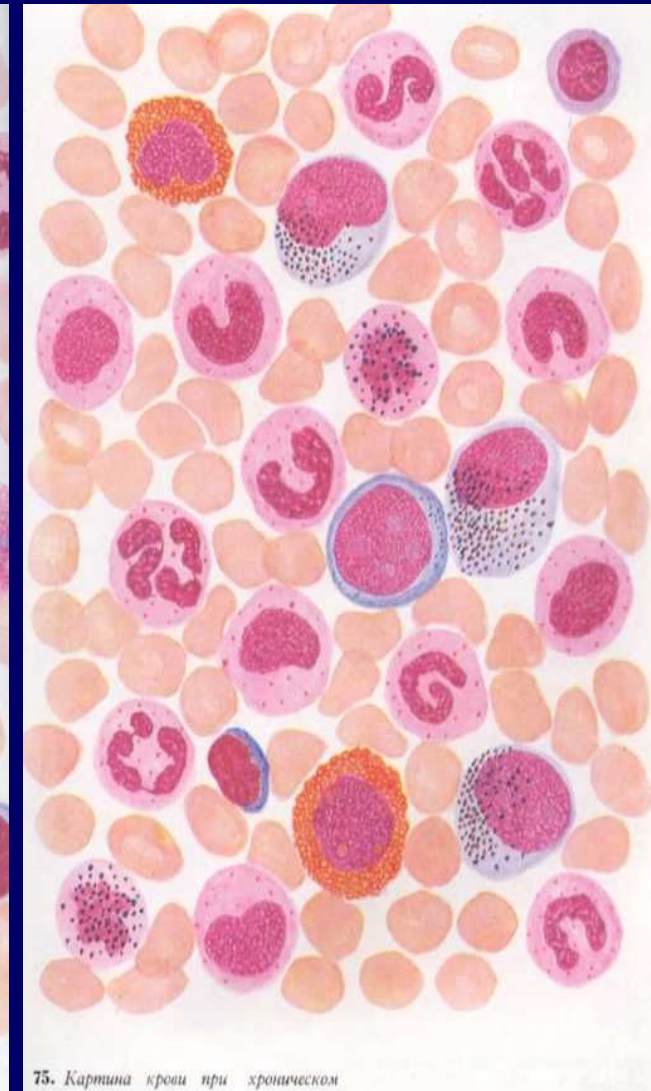
Сравнительная картина мазка крови.



Периф. Кровь в норме



Кровь при хр. лимфолейкозе

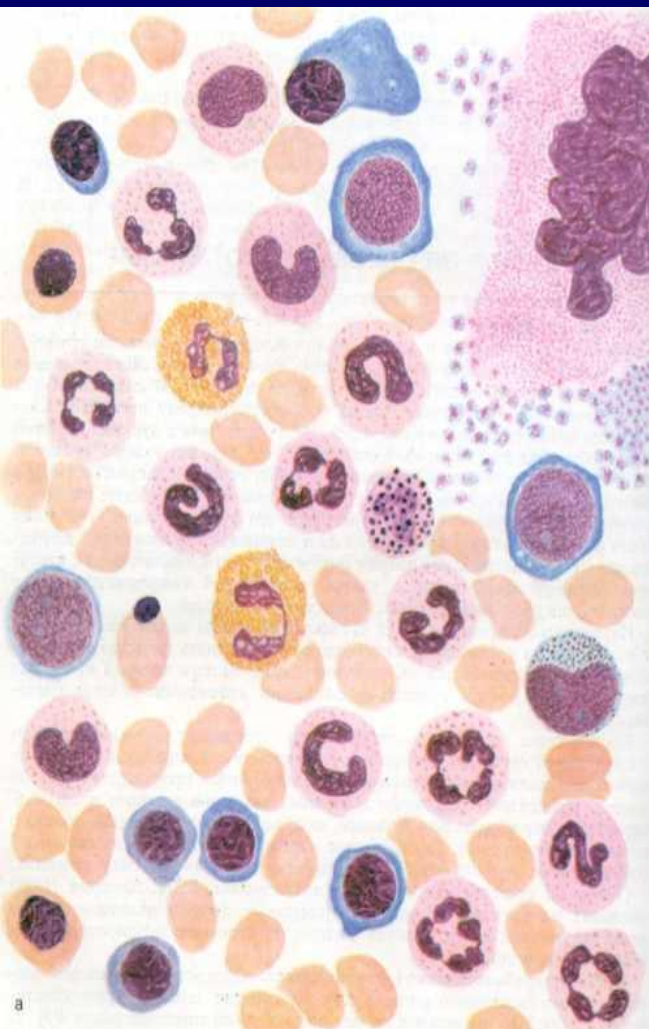


75. Картина крови при хроническом

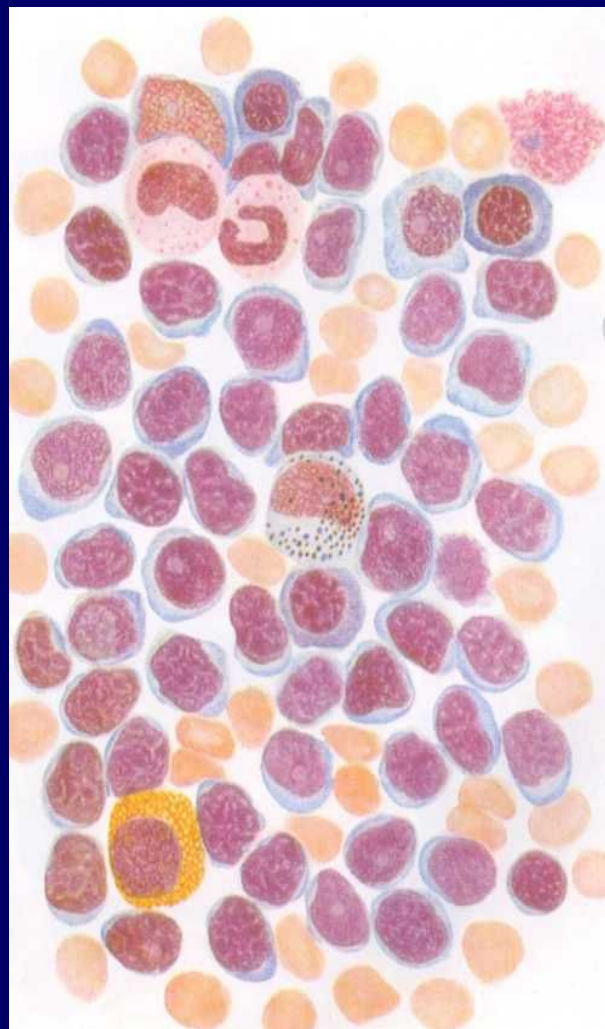
Кровь при хр. миелолейкозе

Диагностика хронических лейкозов.

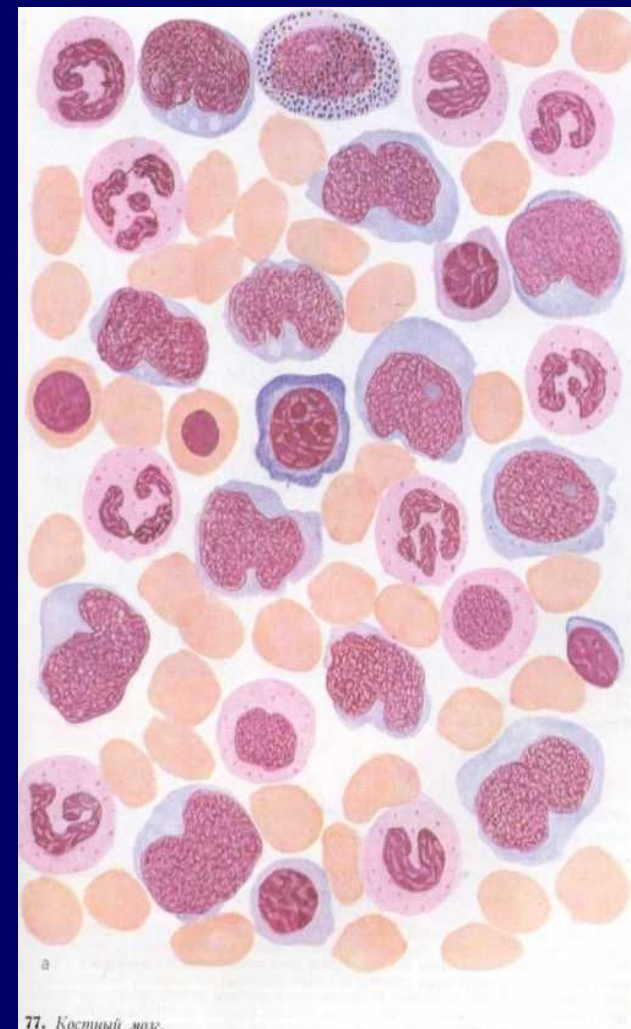
Сравнительная картина ККМ.



Красный костный мозг
в норме



ККМ при хр.
лимфолейкозе



ККМ при хр. миелолейкозе

Эритремия

(истинная полицитемия, болезнь Вакеза).

1. Заболевание опухолевой природы, характеризующееся относительно доброкачественным течением.
2. Источником роста опухоли является клетка - предшественница миелопоэза, основной субстрат опухоли - эритроциты.
3. Наиболее характерны изменения со стороны периферической крови: количество эритроцитов достигает $6-12 \times 10^{12}/л$, уровень гемоглобина - 160-200 г/л, показатель гематокрита увеличивается до 0,60-0,80 г/л.
4. Уровень эритропоэтина в крови и моче, в отличие от симптоматических эритроцитозов, понижен.
5. Имеются лейко- и тромбоцитоз, уменьшается СОЭ, возрастает вязкость крови.
6. Важным диагностическим признаком является увеличение массы циркулирующих эритроцитов.

Миеломная болезнь (плазмоцитомы).

Макроглобулинемия Вальденстрема.

Заболевания из группы парапротеинемических гемобластозов - опухолей из иммунокомпетентных клеток (плазматические и В-лимфоциты), синтезирующих гомогенные (моноклональные) иммуноглобулины.

Диагностика лейкозов

1. Общий анализ крови:

- ✓ возможно снижение уровня гемоглобина и числа тромбоцитов;
- ✓ содержание лейкоцитов - от менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $200 \cdot 10^9/\text{л}$,
- ✓ дифференцировка их нарушена,
- ✓ присутствуют бласты.

2. **Коагулограмма** может быть изменена, особенно при промиелоцитарном лейкозе, когда в бластных клетках имеются гранулы, содержащие прокоагулянты.

3. **Биохимический анализ крови** при высоком лейкоцитозе может свидетельствовать о почечной недостаточности.

4. **Рентгенограмма органов грудной клетки** позволяет выявить медиастинальные массы, которые встречаются у 70% больных с Т-клеточным лейкозом.

5. **Костномозговая пункция:** гиперклеточность с преобладанием бластов.

6. **Имунофенотипирование** - определяющий метод в разграничении ОЛЛ и ОМЛ.

7. **Цитогенетические и молекулярные исследования** позволяют выявлять хромосомные аномалии, например филадельфийскую хромосому (продукт транслокации части 9-й хромосомы на 22-ю; определяет плохой прогноз при ОЛЛ).

8. **Люмбальная пункция** используется для выявления поражения центральной нервной системы (нейролейкоз).

Кровь при хронических лейкозах

	ХЛЛ	ХМЛ	Эритр мия	ЛГМ	ЛРпо лимф	ЛРпо миел.	Норма
Эритроциты (x10 г/л)	N	мало	много	мало	мало	мало	4-5-5,5
Гемоглабин, г/л	мало	мало	много	мало	мало	мало	130-180
Цветовой показатель	понижено	мало	много	M	мало	M	0,85-1,05
Ретикупоциты	нет	нет	нет	нет	нет	много	0,5-1
Тромбоциты	понижет	мало	мало	много	мало	мало	180< 350
СОЭ мм в час	повышено	пов.	мало	пов.	много	много	0-15
Лейкоциты	повышено	пов. До 150	много	пов. умер.	пов.	много	4-8,8
Нейтрофилы палочмядерны е	понижено	пов.	пов.	пов.	понижет	пов. + юные	1-в
Нейтрофилы сегментоздерн ые	понижено	пов.	пов.	пов.	помажен о	Мало	47-72
Эозинофилы,	мало	пов.	M	пов.	мало	мало	0,5-5
Базофилы, %	мало	пов.	пов.	мало	мало	мало	0-1
Лимфоциты, %	Оч много	мало	мало	мало	много	мало	19-37