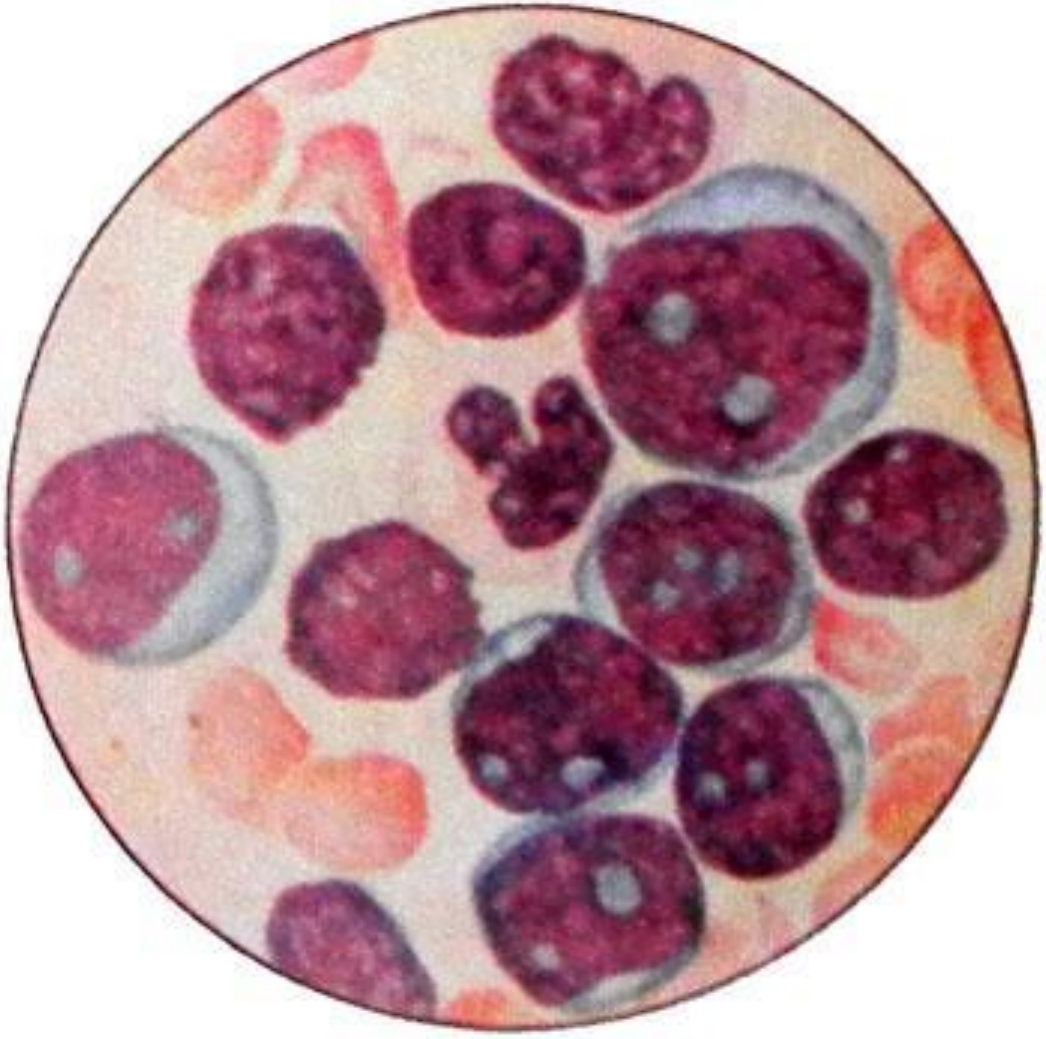


Лейкозы

План лекции

1. Лейкоз . Определение понятия.

   Значимость лейкозов
2. Из истории изучения лейкоза
3. Классификация лейкозов
4. Этиология и патогенез лейкоза
5. Лечение и клинические проявления
6. лейкозов

   Причины смерти от лейкозов

Определение понятия «лейкоз».

Значимость лейкозов.

Из истории изучения лейкоза

Лейкозы – это группа опухолей, развивающихся в результате злокачественной трансформации гемопоэтических клеток в костном мозге и лимфоидной ткани, где они угнетают нормальный гемопоэз и иммунитет.

Важно, что лейкоз – это системное заболевание крови, характеризующееся безудержной пролиферацией и омолаживанием кроветворных элементов без их созревания и метаплазией кроветворной ткани

Значимость лейкозов

Заболеваемость лейкозами нарастает, что связано, в частности, с увеличением концентрации в воздухе, воде земле вредных для организма химических продуктов и изменением радиационного фона Земли.

Поскольку сейчас смертность от всех видов лейкозов составляет в среднем 5 случаев на 100 000 населения год, а на Земле проживает около семи миллиардов человек, можно сказать, что ежегодно в мире умирает около 350 000 больных лейкозами.

За период с 1960 г. по 2014 г. смертность от лейкозов во многих развитых странах увеличилась в 4 – 5 раз.

Лейкозами болеет значительное количество детей и взрослых людей относительно молодого возраста, что отрицательно сказывается на демографических показателях.

Лейкозы. История

1. Р. Вирхов в 1845 году впервые описал лейкозы как самостоятельную нозологическую форму. Он же дал этому заболеванию крови название «лейкемия» (белокровие).

2. Н. Фридрейх в 1857 году предложил различать острые и хронические лейкозы.

3. П.Эрлих в 1901 году впервые описал качественные изменения в крови при лейкозах.

4. В. Эллерман в 1918 году впервые предложил название «лейкоз». В

Классификация лейкозов

ГЕМАТОБЛАСТОЗЫ

Л Е Й К О З Ы

ГЕМАТО-

САРКОМЫ

ЗЛОКАЧЕС-

ТВЕННЫЕ

ОПУХОЛИ

ЛИМФОУЗЛОВ

ЛИМФОМЫ

ОПУХОЛИ ИЗ

ЗРЕЛЫХ ЛИМФО-

ЦИТОВ, РАСПО-

ЛОЖЕННЫЕ ВНЕ

ЛИМФОУЗЛОВ

Классификация лейкозов (1)

По течению процесса

Отличия острых лейкозов от хронических

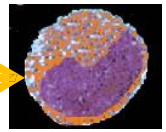
1. Для острого лейкоза характерен разрыв между самыми молодыми и зрелыми элементами белой крови (наличие hiatus leucemicus лейкемическое зияние).
2. При остром лейкозе анемия, а также тробоцитпения является менее выраженными;
3. Для острого лейкоза, как правило, характерно меньшее увеличение общего количества лейкоцитов, нежели для хронического.
4. При остром лейкозе количество «бластных» элементов, как правило , не меньше 12%

Кроветворение. На примере схемы дифференцировки эозинофилов

Стволовые **клетки и коммитированные** клетки-предшественницы

эозино-фильный миелобласт

эозино-фильный промиелоцит



эозино-фильный миелоцит

эозинофильный мета-миелоцит («юный»)

Созревающие клетки

палочко-ядерный эозинофил

сегментоядерный эозинофил

Зрелые клетки

Классификация лейкозов (2)

По количеству лейкоцитов в периферической крови

1. **Лейкопеническая**, протекающая со сниженным по сравнению с нормой количеством лейкоцитов (менее $4{,}0 \times 10^9$ /л).
2. **Алейкемическая**, при которой количество лейкоцитов находится в пределах $4{,}0 – 9{,}0 \times 10^9$ /л.
3. **Сублейкемическая** - количество лейкоцитов от 10,0 до $50{,}0 \times 10^9$/л.
4. **Лейкемическая**, при которой количество лейкоцитов в единице объема крови превышает $50{,}0 \times 10^9$ /л..

Классификация лейкозов (3)

По переродившимся (малигнизированным) клеткам–

предшественницам соответствующей линии кроветворения

- **Для острых и хронических лейкозов такими переродившимися (малигнизированными) клетками могут являться:**
- **- клетки-предшественницы 2 – 3 классов (для недифференцированоклеточных лейкозов);**
- **- клетка-предшественница миелопоэза (для миелолейкоза, эритромиелоза, монобластного лейкоза, миеломонобластного лейкоза);**
- **- клетка-предшественница лимфопоэза (для лимфобластного лейкоза);**
- **- клетка-предшественница тромбоцитопоэза (для мегакариобластного лейкоза.**

- **Важно отметить, что при хронических лейкозах в основе те же патологии лежат же малигнизированные клетки-предшественницы гемопоэза, что и при острых лейкозах, однако, при хроническом течении заболевания лейкозные клетки получают возможность вызревать до более**

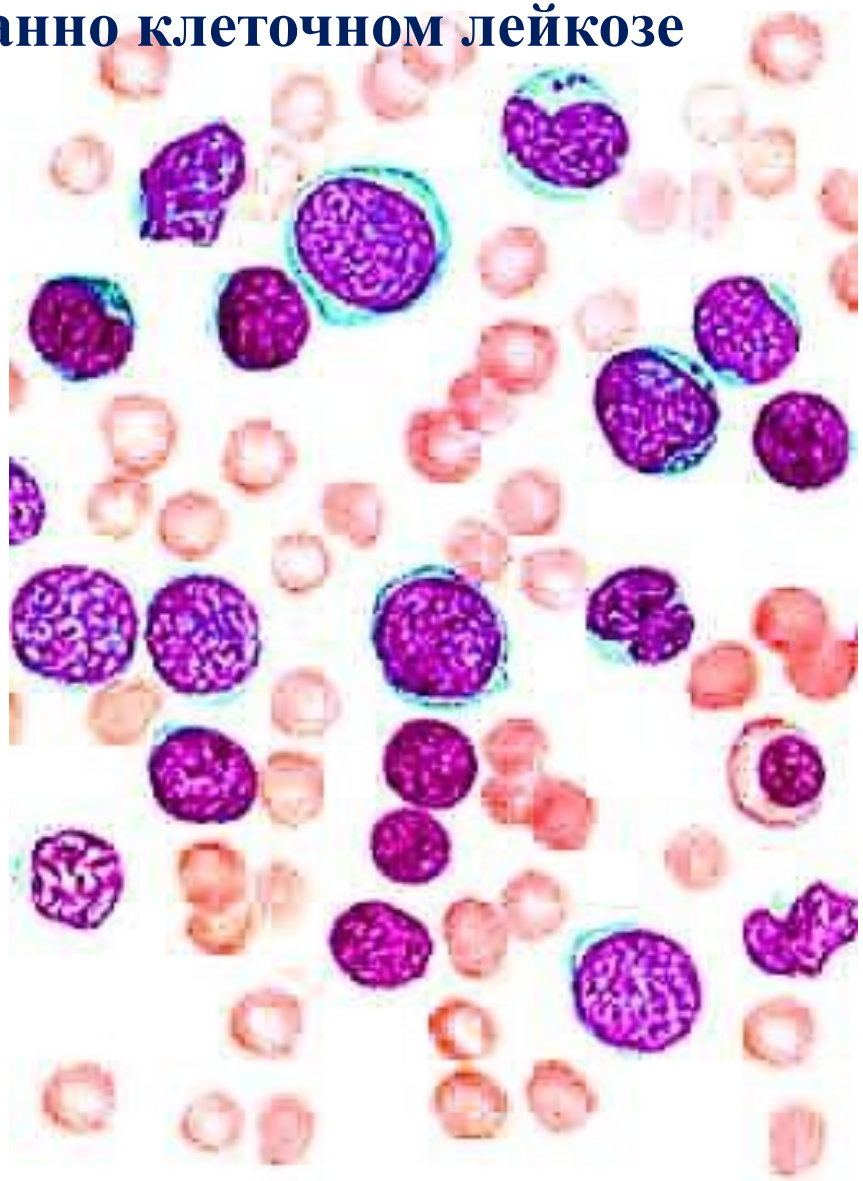
поздних стадий.

- **Современная гематология описывает несколько десятков видов лейкозов.**
- **Однако по распространенности три вида лейкозов занимают лидерствующее место среди всех остальных форм этого заболевания. Это острый недифференцированно клеточный лейкоз (около 50% от всех случаев заболевания лейкозом), хронический лимфолейкоз (около 25% случаев) и хронический миелолейкоз (так же около 25% случаев).**

Картина крови при остром

Недифференцированно клеточном лейкозе

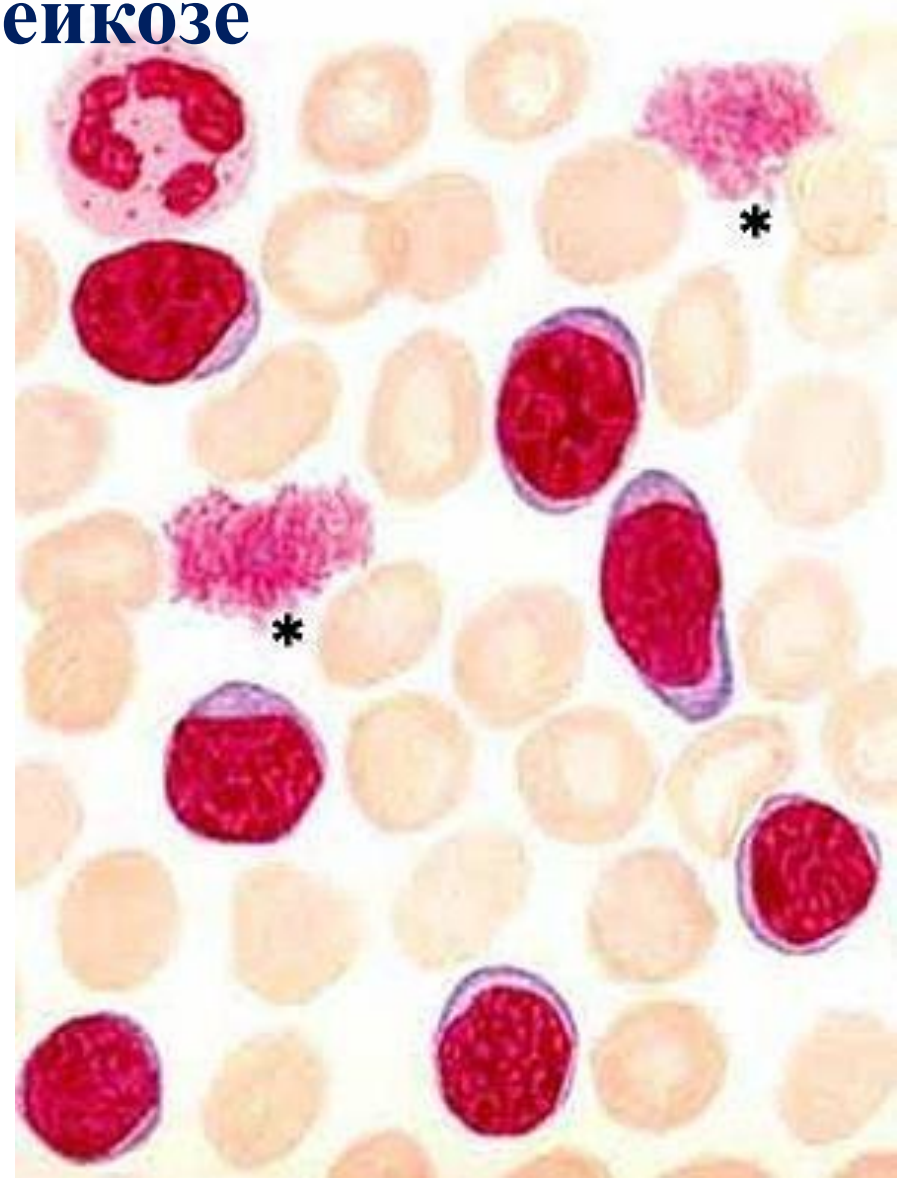
Основным патологическим элементом являются малигнизированные клетки 2 – 3 класса схемы кроветворения (клетки средней величины с нежно-голубой цитоплазмой, крупным округлым ядром бледно фиолетового цвета, содержащим два – три ядрышка)



Картина крови при хроническом лимфолейкозе

Главной патологичес-кой клеткой является лимфобласт.

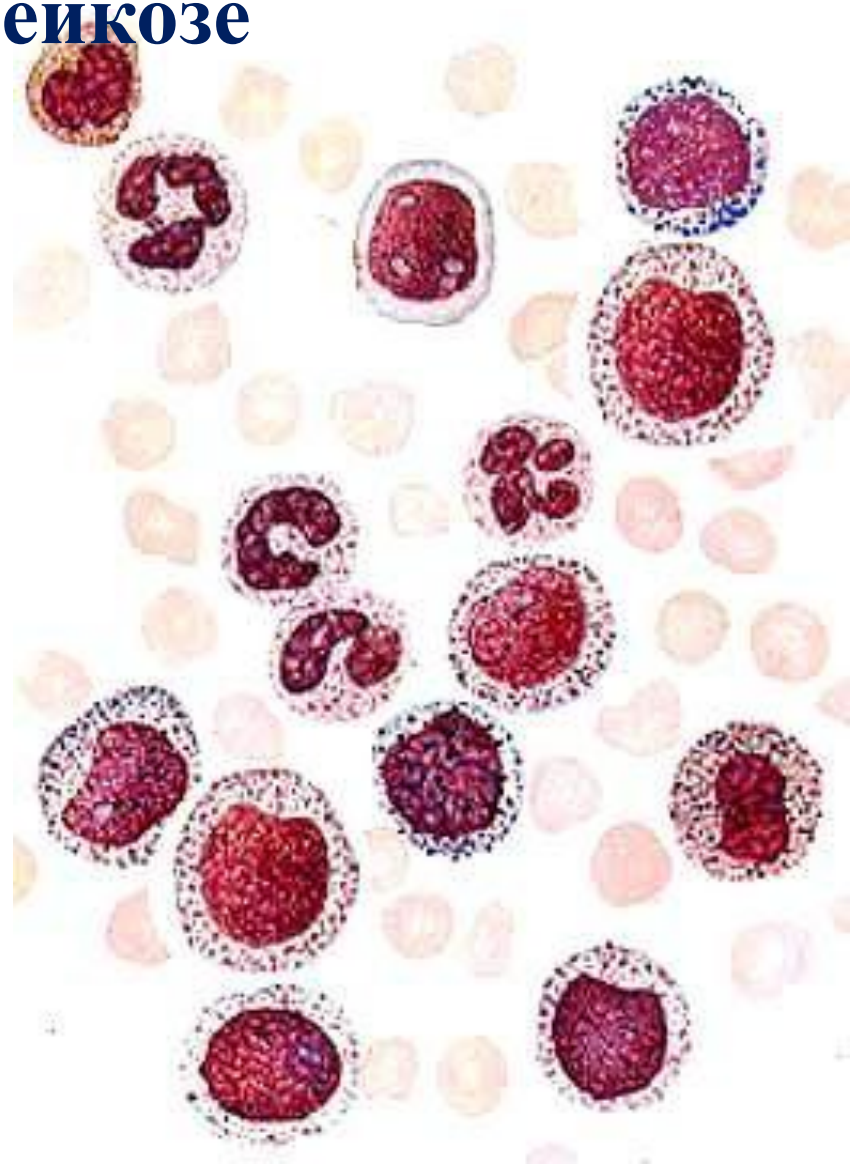
В значительном коли-честве встречаются клетки Клейн-Гумпрехта-Боткина



Картина крови при хроническом миелолейкозе

Этот вид лейкоза протекает обычно в выраженной лейкемической форме: число лейкоцитов в периферической крови может колебаться в пределах от 5 000 до 300 000 в единице объёма крови.

В мазке, как правило, отмечается полный «набор» клеток миелоидного ряда: от миелобластов до зрелых сегменто ядерных лейкоцитов.



Этиология и патогенез лейкозов

Этиология лейкозов. Радиационные факторы онкогенеза

Ионизирующее излучение в дозе свыше 100 рад вызывает увеличение вызывает достоверное увеличение заболеваемости острыми и хроническими лейкозами, а также и лимфомами.

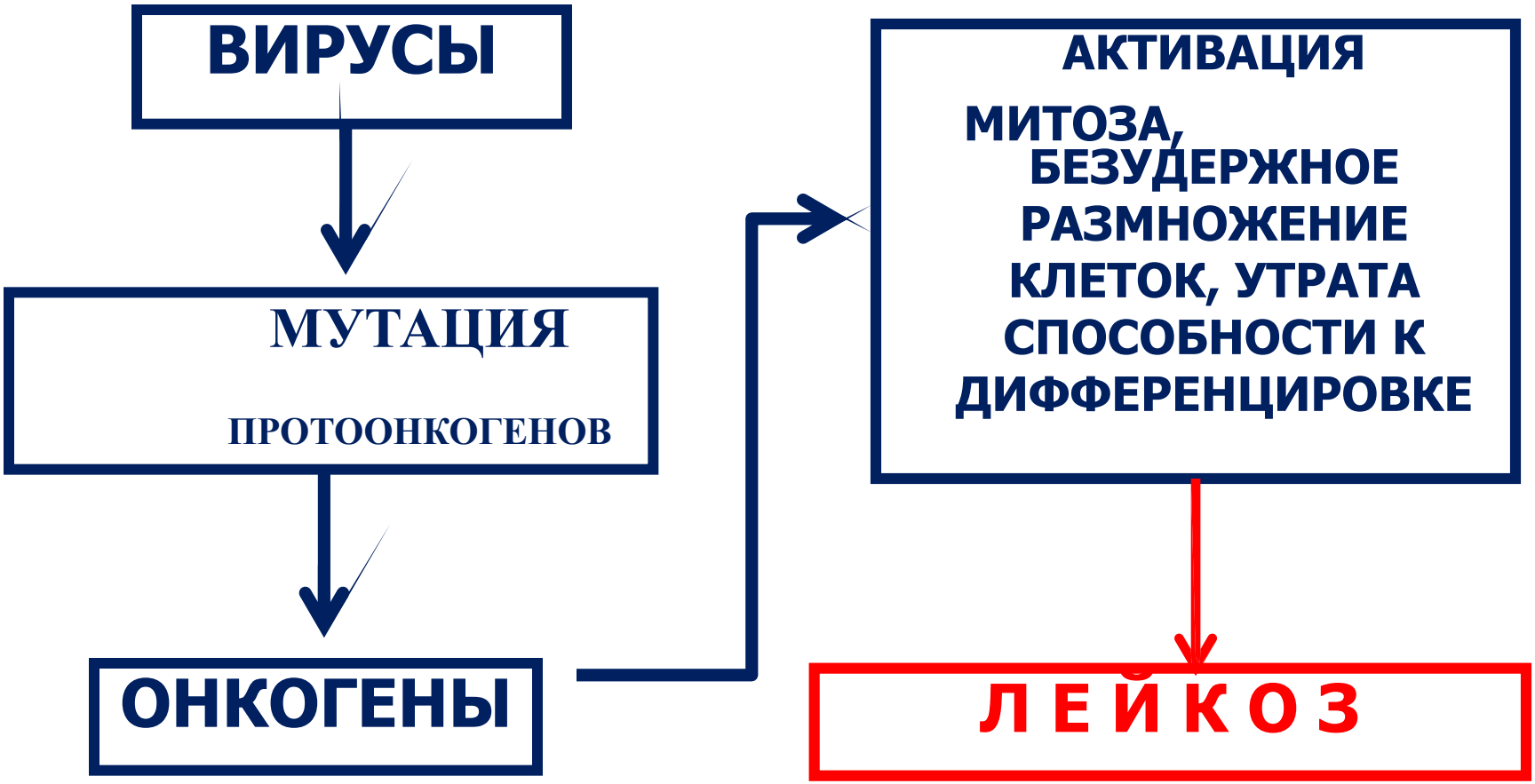
- **В частности, доказано:**
- **- значительное увеличение заболеваемости лейкозами у жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку;**
- **- достоверное увеличение заболеваний лейкозами (по сравнению со средней заболеваемостью) у лиц, профессионально связанных с ионизирующим излучением;**
- **- достоверное увеличение заболеваний лейкозами (по сравнению со средней заболеваемостью) у пациентов, получающих лучевую терапию**

Этиология лейкозов. Химический онкогенез

Этиология лейкозов. Вирусный онкогенез (1)

- В настоящее время достоверно установлена вирусная природа лейкозов крупного рогатого скота, птиц, мышей, кошек (Р.Эллерман и О.Банг в своих работах, опубликованных еще в 1908 и 1911 годах, доказали вирусную этиологию лейкоза кур).
- По отношению к лейкозам человека вирусное начало обнаружено только у лимфомы Беркитта (вирус Эпштейна-Барра) и у Т-клеточного лимфо-лейлейкоза (ретровирус HTLV).
- В геноме ретровирусов обнаружены специфические гены (онкогены), гомологичные генам СГК, ответственным за регуляцию митоза этих клеток (протоонкогены). При взаимодействии вирусов с СГК протоонкогены могут мутировать и запускать процесс безудержного клонирования СГК и, в дальнейшем, прекращения их

Этиология лейкозов. Вирусный онкогенез (2)



Этиология лейкозов. Общая схема

Генетика, наследственность и лейкозы

- Генетические дефекты значительно увеличивают риск заболевания лейкозами. При болезни Дауна (трисомия 21 хромосомы) острый миелолейкоз наблюдается в 20 раз чаще, чем у здоровых лиц.
- Повышенный риск лейкозов характерен и для таких наследственных болезней как анемия Фанкони, синдром Клайнфельтера, болезнь Луи-Барра и некоторых других.
- Конкордантность по заболеваемостью лейкозом у монозиготных близнецов составляет 25%.
- Известны и редкие случаи врожденного лейкоза (трансплацентарный лейкозогенез).

Патогенез лейкозов (по А.И.Воробьеву, М.Д.Бриллиант)

Особенности клиники и лечения лейкозов

Острые лейкозы

Различают стадии острого лейкоза:

1. Начальная - оценивается ретроспективно.

2. Развернутый период с клиническими и гематологическими проявлениями. Здесь различаются: а) первая атака; б) рецидив болезни; в) второй рецидив и т.д.; г) ремиссия.

Признаки полной клинико-гематологической ремиссии: нормализация общего состояния больного; наличие в миелограмме не более 5% бластных клеток; в крови лейкоцитов не менее 5.109/л; тромбоцитов не менее 100.109/л; бластных элементов в периферической крови нет. Выздоровление-это полная клинико-гематологическая ремиссия на протяжении 5 и более лет,

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

Различаются 2 фазы болезни:

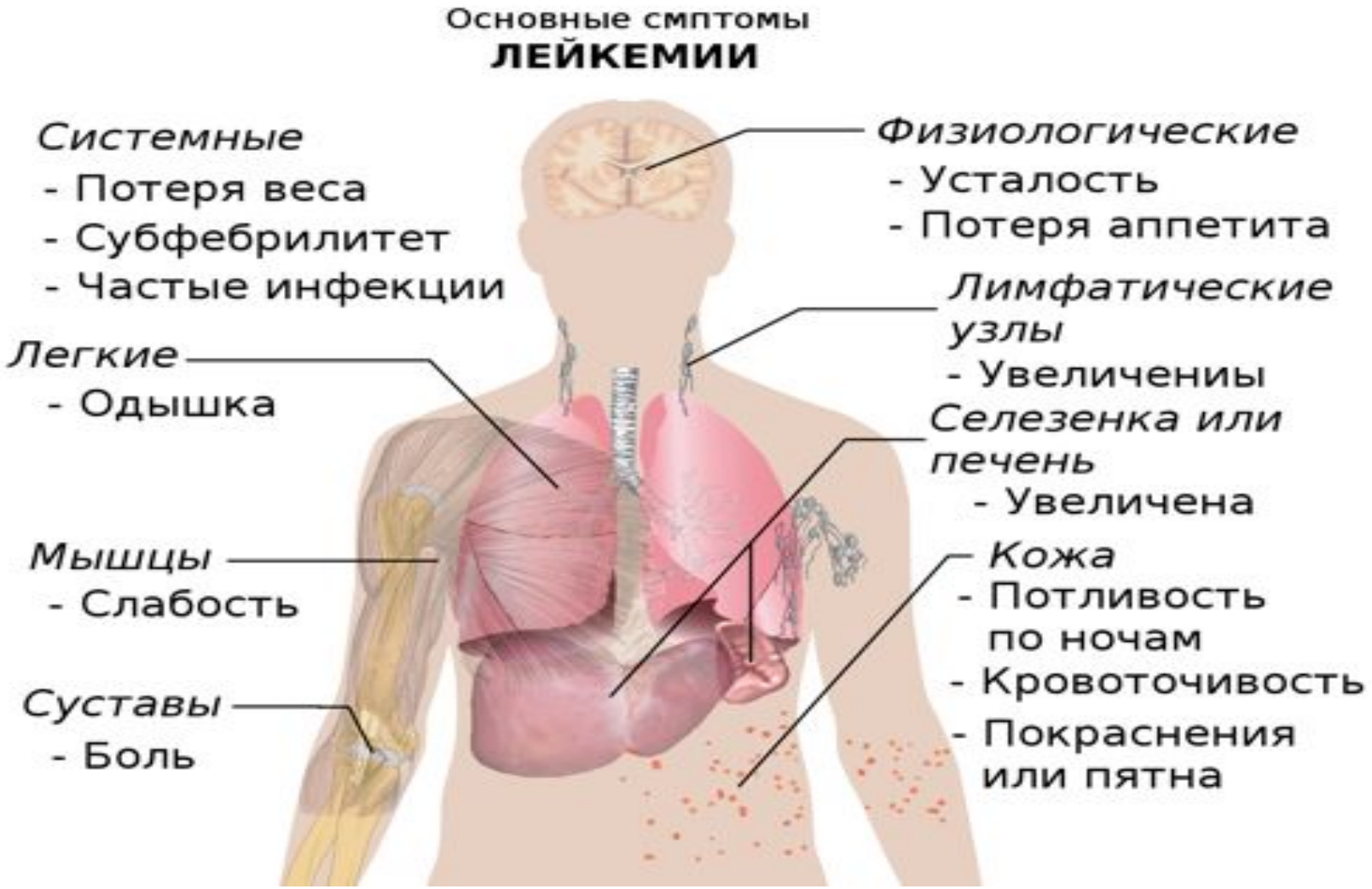
а) алейкемическая (без выхода бластов в периферическую кровь);

б) лейкемическая (с выходом бластных клеток в периферическую кровь)

Клиническая картина острых лейкозов

Клиническая картина одинакова для всех типов острых лейкозов. Начало заболевания может быть внезапным. Тяжёлое состояние больного может быть обусловлено выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом (результат тромбоцитопении), дыхательной недостаточностью (вследствие сдавления дыхательных путей увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами)

Клиническая картина острых лейкозов



Клиническая картина острых лейкозов (синдромы)

- **Анемический синдром: бледность, одышка, сердцебиение, сонливость.**
- **Склонность к инфекциям (бактериальным, грибковым и вирусным).**
- **Геморрагический синдром. При осмотре выявляют петехии и экхимозы на коже (самопроизвольные, в местах инъекций, механического трения). Возможны интенсивные носовые и тяжёлые внутренние кровотечения (метроррагии, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг).**
- **ДВС-синдром**
- **Гиперпластический (Лимфаденопатия. Характеристика: множественные, плотные, эластичные, округлые, могут быть спаяны друг с другом, разных размеров (от 1 до 8 см); пальпация безболезненна. Увеличение брыжеечных лимфатических узлов и гипертрофия червеобразного отростка как лимфоидного**

Клиническая картина острых лейкозов (синдромы)

Гипертрофия внутригрудных лимфатических узлов. Печень и селезёнка увеличены.Гипертрофия дёсен, лейкемиды кожи (специфические узелки). В средостение наблюдается гипертрофия тимуса, что может вызвать сдавление органов средостения).

Признаки специфического поражения:

- **Интоксикация: лихорадка, снижение массы тела, снижение аппетита, слабость, усиленная потливость.**
- **Болезненность костей (особенно трубчатых, позвоночника), артралгии**

Клиническая картина острых лейкозов (синдромы)

- **Нейролейкемия. (поражение центральной нервной системы) возникает особенно часто при остром лимфобластном лейкозе и значительно ухудшает прогноз.**

  Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга (интратумор, прогностически более тяжёлый тип опухолевого роста). В неврологическом статусе возможны проявления различной тяжести - от лёгкой общемозговой симптоматики (головная боль) до очаговых поражений (нарушение сознания, нарушение зрения, дискоординация движений, дисфазия)

Клиническая картина острых лейкозов (синдромы)

Среди острых лейкозов чаще встречаются острый миелобластный и лимфобластный лейкозы

Острый миелобластный лейкоз

Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, выраженной интоксикацией и лихорадкой, рано наступающей клинико-гематологической декомпенсацией процесса в виде тяжелой анемии, умеренной интенсивностью геморрагических проявлений, частных язвенно-некротических поражений слизистых и кожи.

Принципы патогенетической терапии лейкозов

воздействия, подавляющие пролиферацию клеток костного мозга

- рентгеновское облучение
- цитостатики
- антианаболические кортикоиды

витаминная терапия (витамин B_{12}, фолиевая кислота)

моноклональные антитела

трансплантация «костного мозга»

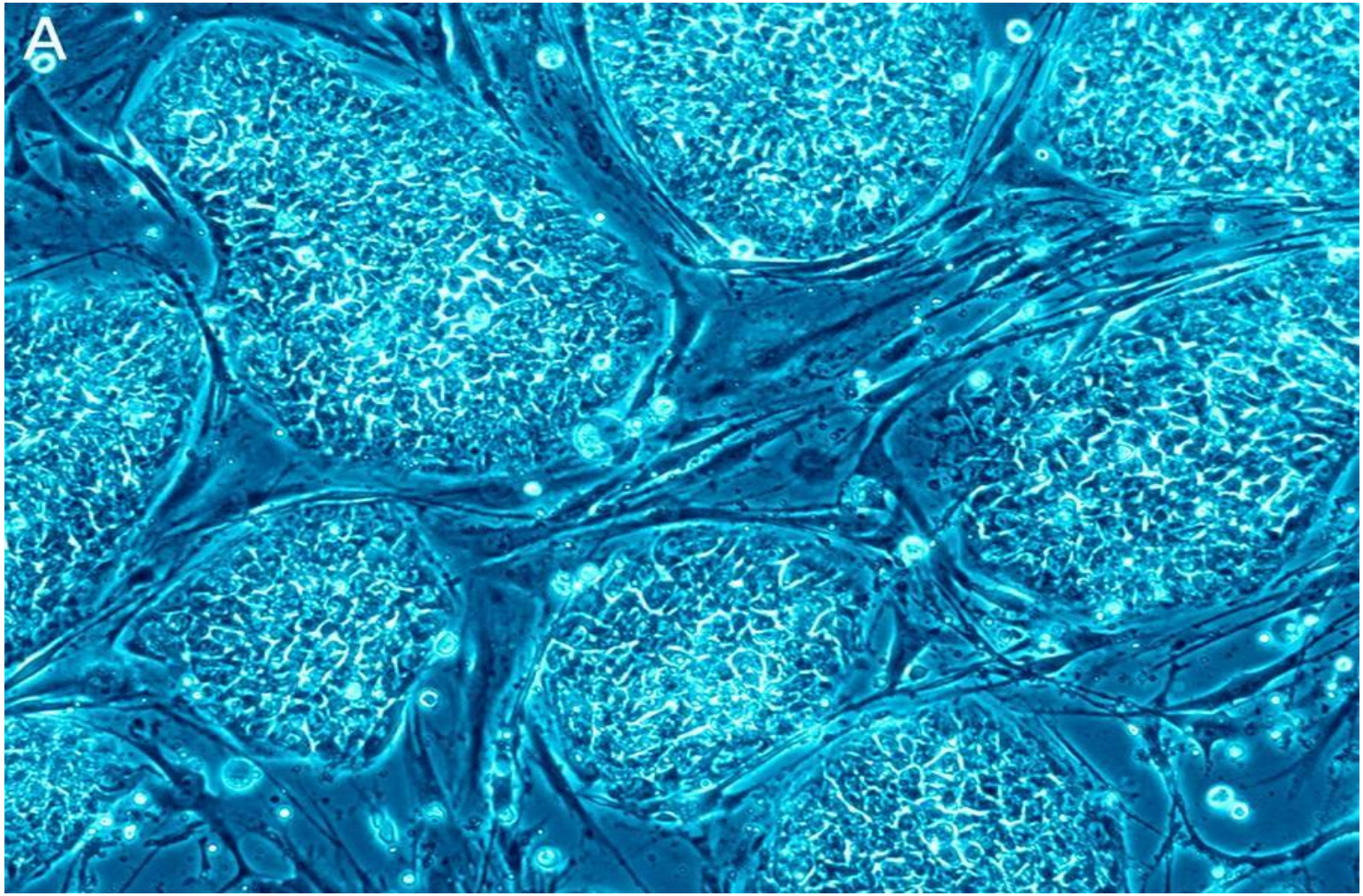
вспомогательная терапия

- переливание крови
- купирование инфекций
- терапия кровоточивости

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при лейкозах

1. Получение пунктата костного мозга. Выделение ГСК из костного мозга больных лейкозом.
2. Размножение ГСК в культуре ткани.
3. Консервация ГСК в жидком азоте. Уничтожение
4. опухолевых («лейкозных») клеток костного мозга пациента облучением или цитостатиками.
5. Трансплантация сохраненных ГСК пациенту.

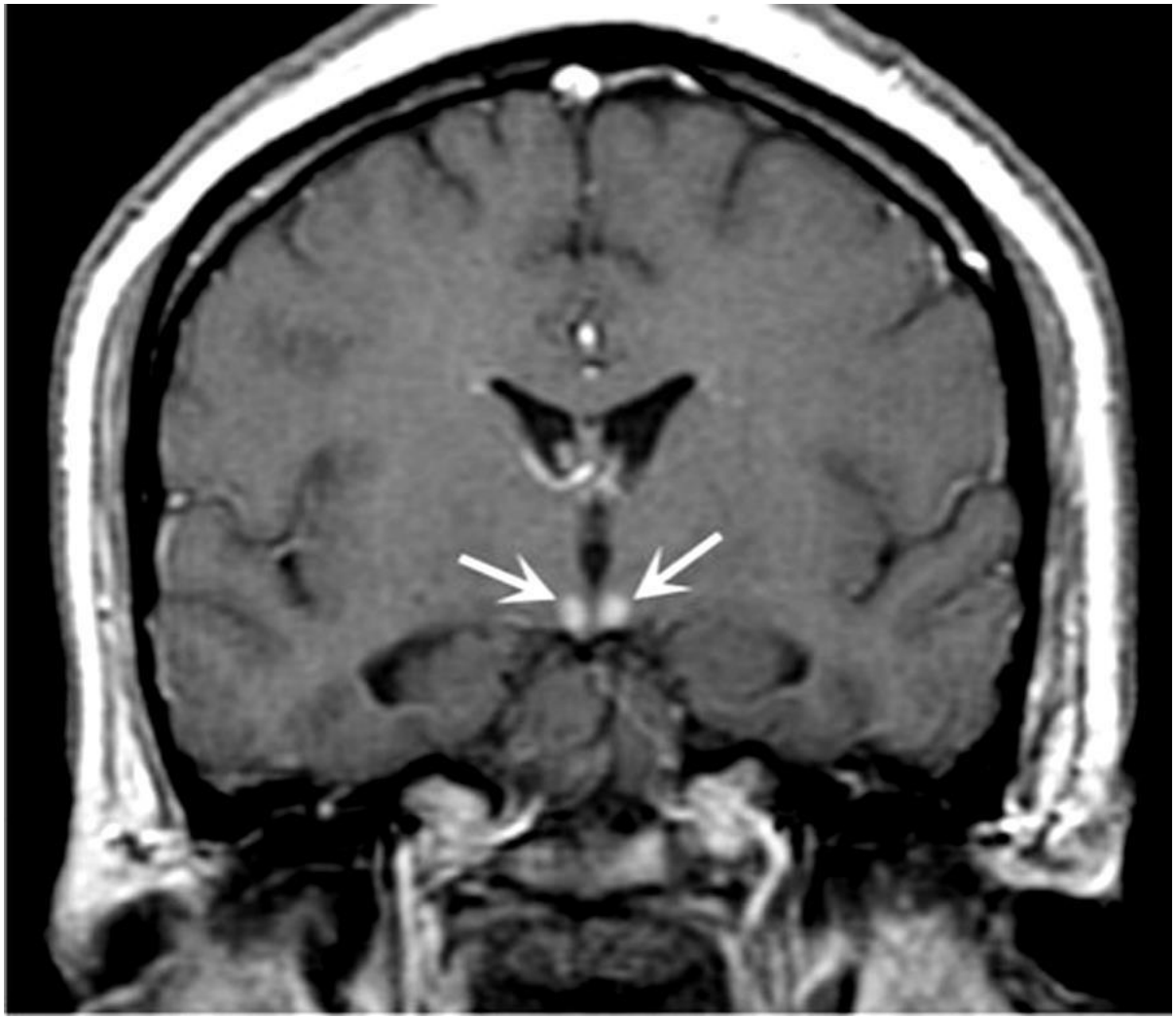
Стволовые гемопоэтические клетки



Нарывы на десне у больного хроническим лейкозом

Подкожные кровоизлияния у больного лейкозом

Кровоизлияния в головном мозге (указаны стрелками) у больного лейкозом



Язвенный гингивит у больного хроническим лейкозом

Причины смерти от лейкозов

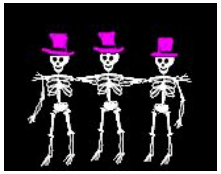
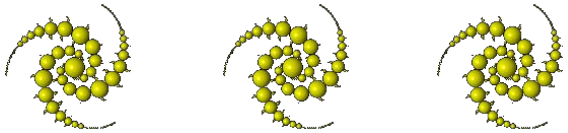
ПРИЧИНЫ СМЕРТИ

массивные кровотечения и кровоизлияния

тяжёлая анемия

тромбоэмболические осложнения

кахексия



присоединившиеся инфекции