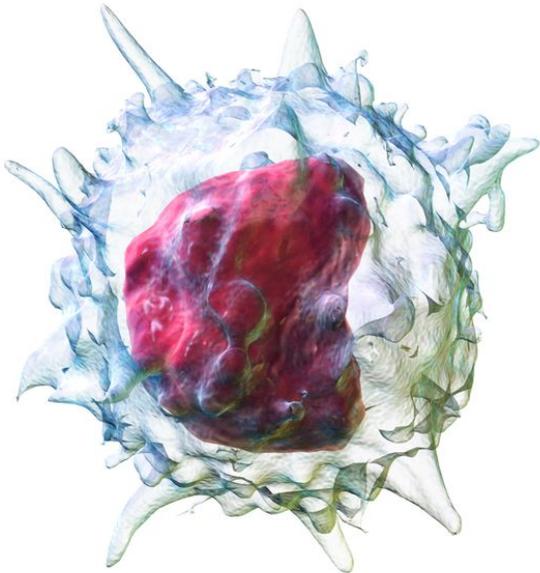


# ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ЛЕЙКОЦИТОВ



ЛЕКЦИЯ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ  
ЛЕКТОР: К.М.Н. Д.Т. БЕРЁЗОВА

## ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА

общее количество лейкоцитов (WBC) в 1мкл 4000-9000 ( $4-9 \times 10^9/\text{л}$ )		% соотношение WBC
базофилы (BA)		0-1
эозинофилы (EO)		0,5-5
нейтрофилы	миелоциты (Mie)	0
	юные (метамиелоциты)	0-1
	палочкоядерные (Bands)	1-5
	сегментоядерные (NE)	55-68
лимфоциты (LYM)		23-35
моноциты (MON)		3-8

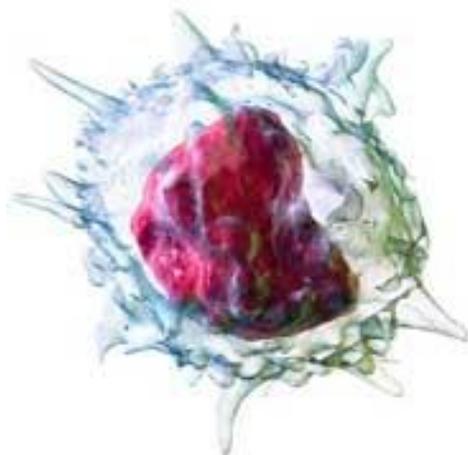
### ГРАНУЛОЦИТЫ (образуются в костном мозге):

- ЭОЗИНОФИЛЫ разрушают и обезвреживают токсины белкового происхождения и чужеродные белки;
- БАЗОФИЛЫ содержат гранулы высокоактивных веществ (гистамина, серотонина, простагландинов, и др.), высвобождающихся при контакте с антигеном. Продолжительность жизни – 12 часов.
- НЕЙТРОФИЛЫ находятся в крови 6-8 часов, т.к. мигрируют в ткани. Продолжительность жизни около 13 суток. Основная функция – фагоцитоз. Один нейтрофил может захватить до 15-20 бактерий, но сам погибает. Нейтрофилы являются самыми мощными факторами неспецифической клеточной защитной системы крови. Их число возрастает при острых воспалительных процессах. Они первыми прибывают в очаг воспаления. В норме в крови обнаруживаются не только зрелые (сегментированные) формы нейтрофилов, но и немного их предшественников: палочкоядерные (3-5 %) и юные (0-1 %).

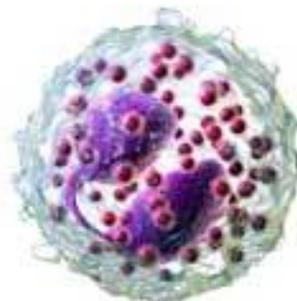
### АГРАНУЛОЦИТЫ:

- МОНОЦИТЫ проникают к месту воспаления из крови и превращаются в макрофаги. При накоплении в очаге воспаления недоокисленных продуктов распада развивается ацидоз, при этом нейтрофилы снижают свою активность и им на смену приходят макрофаги.
- ЛИМФОЦИТЫ являются главным звеном и клеточного и гуморального иммунитета. Продолжительность жизни – несколько лет.

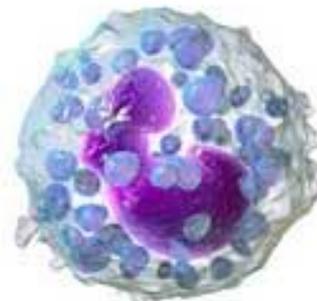
## ЛЕЙКОЦИТЫ (WBC)



Моноцит



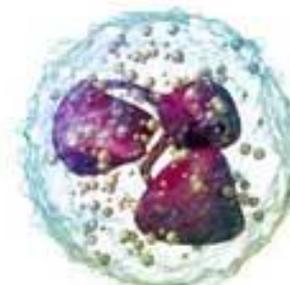
Эозинофил



Базофил



Лимфоциты



Нейтрофил

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ WBC

- РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ в норме обнаруживаются только в костном мозге;
- ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
  - анизоциты – WBC с измененной величиной (макро- и/или микроцитоз);
  - пойкилоциты – WBC с измененной формой;
  - нарушение структуры и окрашиваемости ядра и цитоплазмы WBC: гипер- и гипосегментация ядра;
  - кариопикноз – сморщивание ядра или его набухание;
  - кариорексис – распад ядра;
  - кариофрагментоз – фрагментация ядра;
  - вакуолизация ядра и/или цитоплазмы;
  - токсическая зернистость цитоплазмы.

## ТИПОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ

- ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА – процентное соотношение различных видов циркулирующих в периферической крови WBC. Изменения лейкоцитарной формулы являются следствием увеличения или уменьшения содержания отдельных видов WBC и изменения соотношения между ними.
- УВЕЛИЧЕНИЕ сверх нормы числа определённых видов WBC обозначают соответствующими терминами: нейтрофилия, базофилия, эозинофилия, лимфоцитоз, моноцитоз;
- УМЕНЬШЕНИЕ ниже нормального диапазона отдельных разновидностей WBC обозначают: нейтропения, эозинопения, лимфопения (лимфоцитопения), моноцитопения;
- АГРАНУЛОЦИТОЗ – отсутствие или значительное снижение абсолютного числа всех видов зернистых WBC (NE, EO, BA), сочетающееся с лейкопенией.

ЛЕЙКОПЕНИЯ (leukos – белый, penia – недостаток) – снижение содержания WBC в периферической крови ниже  $4 \times 10^9/\text{л}$ .

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОПЕНИЙ:

- ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЛЕЙКОПЕНИЯ (конституциональная) у 2-12% практически здоровых индивидов европеоидной расы, более 80% негроидов не снижает приспособительных возможностей, нет проявлений иммунодефицита.
- ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОПЕНИИ:
  - ПЕРВИЧНЫЕ (врождённые или наследственные): врождённая алейкия, семейные нейтропении, периодическая наследственная нейтропения, болезнь Костманна и некоторые другие.
  - ВТОРИЧНЫЕ (приобретённые) лейкопении:  
ПРИЧИНЫ: ионизирующее излучение; бензол, инсектициды, ЛС (НПВС, антимаболиты, сульфаниламиды, барбитураты, алкилирующие вещества, противоопухолевые антибиотики и др.); аутоагрессивные Ig и иммунциты; генерализованные инфекционные процессы (брюшной тиф, грипп, корь, риккетсиозы, гепатиты).

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛЕЙКОПЕНИЙ:

- НАРУШЕНИЕ ИЛИ УГНЕТЕНИЕ ЛЕЙКОПОЭЗА вследствие:
  - генетического дефекта клеток лейкопоэза, например, аномалии генов, контролирующих созревание WBC;
  - расстройства механизмов нейрогуморальной регуляции лейкопоэза при гипотиреоидных состояниях, гипокортицизме, снижении уровня лейкотриенов или чувствительности к ним клеток лейкоцитарного роста гемопоэза;
  - недостаток компонентов, необходимых для лейкопоэза (белки, фосфолипиды, аминокислоты, фолиевая кислота, цианкобаламин).
- ЧРЕЗМЕРНОЕ РАЗРУШЕНИЕ WBC в сосудистом русле или органах гемопоэза связано с действием: проникающей радиации, антилейкоцитарных АТ, ЛС (сульфаниламиды, барбитураты).
- ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ WBC (временное) развивается под влиянием БАВ (хемотаксинов, активаторов адгезии, агрегации, агглютинации и др.), вызывающих скопление или адгезию WBC в определенных регионах организма и картину лейкопении.
- ПОВЫШЕННАЯ ПОТЕРЯ WBC ОРГАНИЗМОМ является результатом: острой и хронической кровопотери, плазмо- и лимфоррагии (например, при обширных ожогах, хронических гнойных процессах – остеомиелите, эндометрите, перитоните).
- ГЕМОДИЛЮЦИОННАЯ ЛЕЙКОПЕНИЯ формируется вследствие:
  - гиперволемии (при трансфузии большого объема плазмы крови или плазмозаменителей);
  - тока жидкости из тканей в сосудистое русло по градиенту осмотического или онкотического давления (например, при гиперальдостеронизме, гипергликемии, гиперальбуминемии).

### ПРОЯВЛЕНИЯ:

- СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ В ЕДИНИЦЕ ОБЪЁМА КРОВИ WBC всех направлений дифференцировки – лейкопения или преимущественно одного из них: лимфоцитопения, моноцитопения, нейтропения, эозинопения;
- ПРИЗНАКИ ДЕГЕНЕРАЦИИ WBC: изменения контура WBC – ПОЙКИЛОЦИТОЗ, наличием клеток разного размера – АНИЗОЦИТОЗ, сморщиванием или набуханием клеток, появлением вакуолей, токсогенной зернистости и включений в цитоплазме, гиперсегментацией или пикнозом ядер и их разрушением;
- большое число дегенеративных форм WBC при лейкопении сочетается нередко с уменьшением числа с/я WBC и умеренным увеличением содержания п/я и даже метамиелоцитов – СМЕШАННЫЙ ЯДЕРНЫЙ СДВИГ ВЛЕВО;
- увеличение числа с/я WBC с признаками дегенеративных изменений в них без увеличения числа п/я клеток – ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ЯДЕРНЫЙ СДВИГ.

**ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЙКОПЕНИИ:** выраженная лейкопения приводит к снижению противoinфекционной и противоопухолевой резистентности организма.

**АГРАНУЛОЦИТОЗ** – клинико-гематологический синдром, характеризующийся полным или почти полным отсутствием нейтрофильных гранулоцитов в крови. Условно за агранулоцитоз принимают состояние, при котором уровень гранулоцитов ниже  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  и/или общее количество WBC менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ .

**ПРИЧИНЫ:** прием цитостатиков, амидопирин, аминазин, антитиреоидных средств, сульфаниламидов, антибиотиков и др.), ионизирующее излучение и др. Во многих случаях этиологические факторы остаются неустановленными – **ИДИОПАТИЧЕСКИЕ АГРАНУЛОЦИТОЗЫ**.

**ВИДЫ:** миелотоксический и иммунный.

**МЕХАНИЗМ:**

- В основе **МИЕЛОТОКСИЧЕСКОГО АГРАНУЛОЦИТОЗА** лежит угнетающее действие медикаментов и других повреждающих факторов на пролиферативную активность гранулоцитарных элементов костного мозга, вследствие чего развивается гипоплазия гранулоцитопоэза. Миелотоксический агранулоцитоз обычно сочетается с анемией и тромбоцитопенией.
- Патогенез **ИММУННЫХ АГРАНУЛОЦИТОЗОВ** связан с появлением в организме антител (агглютинины, лизины и т.д.), действие которых направлено против собственных гранулоцитов периферической крови или их клеток-предшественниц в костном мозге. Вырабатываемые антитела фиксируются на поверхности клеток и вызывают их разрушение. При иммунном агранулоцитозе снижается содержание только WBC.

## ПРОЯВЛЕНИЯ АГРАНУЛОЦИТОЗА:

- лихорадка (39-40°С);
- слабость;
- бледность;
- потливость;
- артралгии;
- лимфаденит, умеренное увеличение печени и селезенки;
- некротическая энтеропатия; возможны осложнения в виде прободения кишечника, перитонита;
- геморрагические пневмонии, осложняющиеся абсцессами и гангреней легкого;
- возможны сепсис, медиастинит, острый гепатит.

## СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

- язвенно-некротический процессы слизистой оболочки рта и глотки (гингивиты, стоматиты, фарингиты, ангины), некротизация язычка, мягкого и твердого нёба, возможна перфорация мягкого нёба, гиперсаливация, боль в горле, дисфагия, спазм жевательной мускулатуры;
- при миелотоксическом агранулоцитозе – геморрагический синдром.

ЛЕЙКОЦИТОЗЫ – состояния, характеризующиеся увеличением числа WBC в единице объёма крови выше нормы ( $9 \times 10^9/\text{л}$ ).

ПРИЧИНЫ:

- ЭНДОГЕННЫЕ: инфекционные (сапрофитная микрофлора), неинфекционные (иммунные комплексы; избыток БАВ, стимулирующих лейкопоз);
- ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ: инфекционные (бактерии, вирусы, простейшие, паразиты) и неинфекционные (ионизирующее излучение в малых дозах, алкоголь, умеренный дефицит  $O_2$  во вдыхаемом воздухе, ЛС, стимулирующие пролиферацию клеток).

## МЕХАНИЗМЫ ЛЕЙКОЦИТОЗОВ:

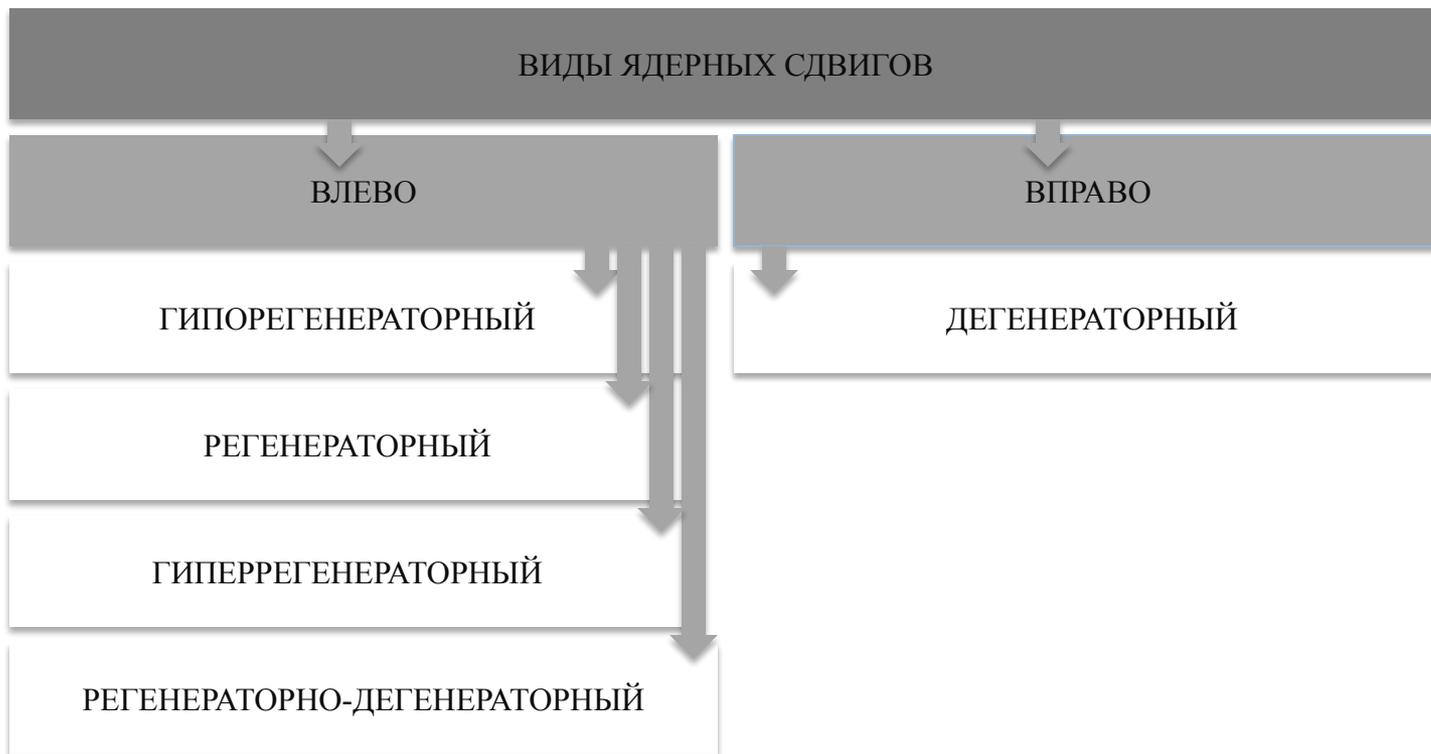
- **УСИЛЕНИЕ ЛЕЙКОПОЭЗА** вследствие:
  - повышения уровня или активности стимуляторов лейкопоэза (например, колониестимулирующих факторов);
  - снижения содержания или активности ингибиторов пролиферации лейкопоэза;
- **ПЕРЕРАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНЫЙ ЛЕЙКОЦИТОЗ** наиболее часто наблюдается после значительной физической нагрузки («миогенный лейкоцитоз»), при шоковых состояниях (при шоке увеличивается число WBC в крови сосудов лёгких, печени, стенок кишечника, но уменьшается в других регионах тела), перераспределение WBC в сосудистом русле носит временный характер и не сопровождается увеличением числа молодых форм WBC;
- **ГЕМОКОНЦЕНТРАЦИОННЫЙ ЛЕЙКОЦИТОЗ** возникает при гипогидратации организма различного происхождения с развитием гиповолемии. Общее число WBC нормальное, содержание их в единице объёма крови увеличено, повышено количество других форменных элементов.

## ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОЗОВ:

- ❑ ЭОЗИНОФИЛИЯ развивается при аллергических заболеваниях, глистных инвазиях, некоторых кожных болезнях (псориаз, экзема), коллагенозах (ревматизм, дерматомиозит), гемобластозах (хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз), эндокринопатиях (гипофизарная кахексия, микседема и др.), инфекционных заболеваниях (скарлатина, сифилис, туберкулез), приеме ЛС (аспирин, сульфаниламиды); наследственные формы эозинофилии;
- ❑ БАЗОФИЛИЯ при аллергических реакциях (крапивница, отек Квинке и др.), при вакцинации, гемолитических анемиях, гемофилии, хроническом миелолейкозе;
- ❑ НЕЙТРОФИЛИЯ наблюдается при острых инфекционных заболеваниях, гнойных воспалительных процессах, инфаркте миокарда, укусах насекомых, острой кровопотере;
- ❑ ЛИМФОЦИТОЗ развивается при инфекционных заболеваниях (брюшной тиф, свинка, коклюш, малярия, бруцеллез, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, сифилис и др.), при алиментарной дистрофии, бронхиальной астме и некоторых эндокринных расстройствах (евнухоидизм, микседема, акромегалия);
- ❑ МОНОЦИТОЗ характерен для острых инфекционных и вирусных заболеваний (оспа, корь, свинка, краснуха, дифтерия и др.).

## ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ПРИ ЛЕЙКОЦИТОЗАХ

Истинные (регенераторные, абсолютные) лейкоцитозы, развивающиеся за счёт усиления пролиферации клеток миелоцитарного ряда, сопровождаются изменениями лейкоцитарной формулы, обусловленными увеличением или уменьшением в периферической крови числа молодых форм миелоцитарных клеток и появлением форм, в норме в ней отсутствующих – ядерный сдвиг нейтрофилов влево или вправо.



## ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ПРИ ЛЕЙКОЦИТОЗАХ

СДВИГ ВПРАВО проявляется повышением числа с/я нейтрофилов, нередко сочетается с увеличением признаков дегенерации WBC и уменьшением числа п/я нейтрофилов.

## ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ПРИ ЛЕЙКОЦИТОЗАХ

СДВИГ ВЛЕВО характеризуется увеличением количества молодых и незрелых форм нейтрофилов.

- ГИПОРЕГЕНЕРАТОРНЫЙ при увеличении содержания п/я нейтрофилов выше нормы (более 5%) и умеренном лейкоцитозе (до  $10-11 \times 10^9/\text{л}$ ).
- РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ характеризуется увеличением выше нормы процентного содержания п/я нейтрофилов, появлением в периферической крови метамиелоцитов и лейкоцитозом до  $13-18 \times 10^9/\text{л}$ .
- ГИПЕРРЕГЕНЕРАТОРНЫЙ проявляется значительным увеличением содержания п/я нейтрофилов, наличием в периферической крови большого числа метамиелоцитов и появлением миелоцитов, увеличением общего числа WBC до  $20-25 \times 10^9/\text{л}$ .
- РЕГЕНЕРАТОРНО-ДЕГЕНЕРАТОРНЫЙ наблюдается при некоторых инфекциях, хронических гнойных процессах, протекающих со значительной интоксикацией и характеризуется увеличением числа п/я нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов, снижением количества с/я нейтрофилов, признаками дегенеративных изменений цитолеммы, цитоплазмы и ядра, увеличением общего числа WBC.

## ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ПРИ ЛЕЙКОЦИТОЗАХ

Изменения соотношения зрелых и незрелых форм нейтрофилов могут быть оценены количественно – путём расчёта ИНДЕКСА ЯДЕРНОГО СДВИГА. Он отражает отношение суммы процентного содержания всех молодых форм нейтрофилов (промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, п/я) к их зрелым формам (с/я).

ИЯС = промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные  
сегментоядерные

У здоровых взрослых людей индекс ядерного сдвига колеблется в диапазоне от 0,05 до 0,10. Увеличение свидетельствует о ядерном сдвиге нейтрофилов влево (т.е. об активации лейкопоэза), уменьшение – о сдвиге вправо (т.е. об угнетении лейкопоэза).

## ВИДЫ И ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТОЗОВ

- **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЦИТОЗЫ** характеризуются адаптивным характером и адекватностью вызывающим их факторам. Среди физиологических лейкоцитозов выделяют функциональные и защитно-приспособительные:
- **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЛЕЙКОЦИТОЗ** обусловлен выполнением организмом определённой функции (во время беременности, после приёма пищи, после длительной физической работы);
- **ЗАЩИТНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЙ** развивается при воспалительных процессах, повреждении клеток и тканей (например, после инфарктов или инсультов, травмы мягких тканей), стрессе и сопровождается активацией функций WBC, в том числе фагоцитарной.
- **ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЦИТОЗ** наблюдается при гемобластозах, наиболее часто при лейкозах. Лейкозные лейкоциты характеризуются нарушением их функциональной активности: снижением их способности синтезировать и высвобождать цитокины, реализовывать фагоцитоз. В связи с этим у пациентов с лейкозами снижена эффективность реакций иммунитета, нередко развиваются аллергические реакции и болезни иммунной аутоагрессии.

**ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ** – изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, возникающие при инфекционных процессах, гиперпродукции регулирующих гемопоэз БАВ, а также при иммунопатологических состояниях. Лейкемоидные реакции являются симптомом другого заболевания, не требуют специфического лечения.

#### **КОСТНЫЙ МОЗГ:**

- очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток (при пролиферативных лейкемоидных реакциях);
- гипоплазия гемопоэтической ткани (при цитопенических формах лейкемоидных реакций).

#### **ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ:**

- наличие бластных и незрелых неопухолевых форм лейкоцитарного, тромбоцитарного или эритроцитарного гемопоэза (при пролиферативных реакциях);
- лейко-, эритро-, тромбоцитопения (при цитопенических лейкемоидных реакциях);
- признаки дегенерации форменных элементов крови.

ЛЕЙКОЗ (от греч. leik – белый, os – патологический процесс, заболевание) – это опухоль, исходящая из кроветворных клеток костного мозга, в основе развития которой лежит неконтролируемый рост клеток с преобладанием процессов их пролиферации над дифференцировкой и образованием очагов патологического кроветворения в органах и тканях, в норме не участвующих в гемопоэзе. 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.

## ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

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

- нарушение способности клеток к дифференцировке;
- морфологическая и метаболическая анаплазия клеток;
- способность к метастазированию;
- общие этиологические факторы, способствующие развитию лейкозов и опухолей, и др.

## ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

### КАНЦЕРОГЕНЫ

#### ❑ ХИМИЧЕСКИЕ:

❑ ЭКЗОГЕННЫЕ: мышьяк, бензол, фенилбутазон, хлорамфеникол, цитостатики и др.;

❑ ЭНДОГЕННЫЕ: фолликулин, производные тирозина и триптофана, свободные радикалы и др.

❑ БИОЛОГИЧЕСКИЕ: онковирусы.

❑ ФИЗИЧЕСКИЕ:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучение, поток нейтронов; рентгеновское излучение.

### ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

❑ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ («лейкозные семьи», частое развитие лейкозов у людей с хромосомными aberrациями). Наследственная предрасположенность связана со сниженной резистентностью хромосом к действию мутагенных агентов – феномен «хромосомной нестабильности» и недостаточной активностью ферментных систем репаративного синтеза нуклеиновых кислот.

❑ СНИЖЕНИЕ АНТИБЛАСТОМНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА.

## ОСНОВНЫЕ СТАДИИ ПАТОГЕНЕЗА ЛЕЙКОЗОВ

- ❑ **ИНИЦИАЦИЯ.** Канцероген действует на стволовые кроветворные клетки II-III классов, вызывая их опухолевую трансформацию в результате мутационного превращения протоонкогенов в онкогены и инактивации антионкогенов;
- ❑ **ПРОМОЦИЯ.** Активация и гиперпролиферация лейкозных клеток при действии промотора с формированием клона лейкозных клеток, идентичных по фенотипу и генотипу (моноклоновая стадия);
- ❑ **ИНФИЛЬТРАЦИЯ.** «Расселение» лейкозных клеток в костном мозге с угнетением нормального гемопоэза;
- ❑ **ПРОГРЕССИЯ.** Формирование множества клонов лейкозных клеток, различающихся по фенотипу и генотипу (поликлоновая стадия), и естественный отбор наиболее автономных из них, что ведет к «озлокачествлению» заболевания;
- ❑ **МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ.** Образование очагов патологического кроветворения вне костного мозга за счет способности лейкозных клеток к инвазии, интра- и экстравазации, миграции по сосудистой системе, имплантации и пролиферации в различных тканях и органах

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ТЕЧЕНИЮ И ВИДУ КЛЕТКИ-РОДОНАЧАЛЬНИЦЫ:

- ОСТРЫЙ (большое число бластных клеток, «лейкемический провал», анемия, тромбоцитопения, выраженная опухолевая прогрессия):
  - МИЕЛОБЛАСТНЫЙ;
  - ЛИМФОБЛАСТНЫЙ (ЛИМФОЛЕЙКОЗ);
  - МОНОБЛАСТНЫЙ;
  - МИЕЛОМОНОБЛАСТНЫЙ;
  - ЭРИТРОМИЕЛОБЛАСТНЫЙ;
  - МЕГАКАРИОБЛАСТНЫЙ;
  - МОРФОЛОГИЧЕСКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРУЕМЫЙ.
  
- ХРОНИЧЕСКИЙ (бластов мало или их нет, анемия не выражена, тромбоцитопения не выражена):
  - МИЕЛОЗ;
  - МОНОЦИТАРНЫЙ;
  - МИЕЛОМОНОЛЕЙКОЗ;
  - ЛИМФОЛЕЙКОЗ;
  - ЭРИТРОМИЕЛОЗ;
  - МЕГАКАРИОЦИТАРНЫЙ.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

### ПО ОБЩЕМУ ЧИСЛУ ЛЕЙКОЦИТОВ И НАЛИЧИЮ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК:

- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ: число WBC превышает  $50 \times 10^9/\text{л}$ , большое количество бластных клеток;
- СУБЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ: количество WBC выше нормы, но до  $50 \times 10^9/\text{л}$ , большое количество бластных клеток.
- АЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ: количество WBC в диапазоне нормы, бластные клетки отсутствуют;
- ЛЕЙКОПЕНИЧЕСКИЕ: число WBC ниже нормы, небольшое количество бластных клеток.

### ПО ДИФФЕРЕНЦИРУЕМОСТИ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК:

- МОРФОЛОГИЧЕСКИ ДИФФЕРЕНЦИРУЕМЫЕ;
- МОРФОЛОГИЧЕСКИ НЕ ДИФФЕРЕНЦИРУЕМЫЕ, НО ДИФФЕРЕНЦИРУЕМЫЕ ПО ЦИТОХИМИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ:
  - выявление миелопероксидазы, кислой фосфатазы, липидов, полисахаридов в миелобластах;
  - отсутствие реакций на миелопероксидазу и липиды и положительная реакция с суданом на гликоген в лимфобластах;
  - высокоположительная реакция на кислую фосфатазу в монобластах, подвижность монобластов в висячей капле.
- МОРФОЛОГИЧЕСКИ И ЦИТОХИМИЧЕСКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРУЕМЫЕ.

### ПРОЯВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ЛЕЙКОЗОВ:

- переход от алейкемической формы к лейкемической;
- трансформация из моно- в поликлональные;
- формирование устойчивости к антибластому лечению;
- метастазирование;
- подавление нормальных ростков гемопоэза;
- увеличение числа незрелых и бластных опухолевых клеток в крови;
- нарастание клеточного атипизма;
- снижение или утрата биохимической специфичности клеток гемобластоза.

## АТИПИЗМ РОСТА

### КОСТНЫЙ МОЗГ:

- наличие клеток, относящихся к двум качественно разным типам гемопоэза: нормальному и опухолевому.
- увеличение числа делящихся гемопоэтических клеток («омоложение» состава гемопоэтических клеток). Это сопровождается нарастанием количества атипичных бластных и молодых нормальных клеток гемопоэтической ткани.

### ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ:

- лейкопения (белокровие, от греч. *leukos* - белый, *haima* - кровь) возникает часто, но не всегда, и характеризуется увеличением количества лейкозных клеток различной степени зрелости (бластных, созревающих).
- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ «ПРОВАЛ» (лейкемические «ворота», лейкемическое «зияние»). Выявляется при остром лейкозе и характеризуется наличием в периферической крови бластных, молодых и зрелых форм лейкозных клеток и отсутствием переходных между ними форм клеток гемопоэза;
- АНЕМИЯ;
- ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, снижение свёртываемости крови, геморрагический синдром.

**АТИПИЗМ ОБМЕНА** характеризуется отклонением от нормы биохимических характеристик клеток гемобластоза или продуктов их метаболизма. Помимо общих признаков опухолевого атипизма обмена углеводов, белков, липидов, ионов, минералов, КЩР, для лейкозов характерен ряд специфичных признаков.

- прекращение синтеза лейкозными клетками отдельных ферментов (например, кислой фосфатазы, миелопероксидазы) и, как следствие - катализируемых или процессов.
- пара- и диспротеинемии. Парипротеинемия возникает при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрёма, болезни Франклина.

## АТИПИЗМ СТРУКТУРЫ

### □КЛЕТОЧНЫЙ:

- увеличение объема клеток;
- увеличение объема ядер;
- увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения;
- изменение формы клеток и их органелл.

### □ТКАНЕВОЙ:

- наличие двух типов клеток в гемопозитической ткани и периферической крови – нормальных и опухолевых.

АТИПИЗМ ФУНКЦИЙ – нарушение функций как трансформированных (лейкозных), так и нормальных лейкоцитов: нарушение фагоцитарной активности, механизмов реализации клеточного и гуморального иммунитета, что обуславливает развитие иммунодефицита, в том числе, снижение противоинфекционной устойчивости и антибластомной резистентности организма.

**ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ** – злокачественные заболевания кроветворной системы, морфологическим субстратом которых являются бластные кроветворные клетки. Наиболее часто выявляются острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

**ЧАСТОТА** острых лейкозов 13,2:100 000 среди мужчин и 7,7:100 000 среди женщин. ОЛЛ чаще развивается в детском возрасте и после 40 лет. Частота ОМЛ одинакова во всех возрастных группах.

**ПАТОГЕНЕЗ** острого лейкоза обусловлен опухолевой пролиферацией клона опухолевых клеток с характерными цитогенетическими нарушениями, угнетением нормального кроветворения, выходом бластных клеток в кровь, метастазированием их в другие кроветворные (селезёнка, печень, лимфатические узлы) и некроветворные (кожа, ЦНС, яички, лёгкие) органы.

#### **КРИТЕРИИ ТИПИРОВАНИЯ ЛЕЙКОЗОВ:**

- наличие и характер отклонений в генотипе клеток;
- изменения иммунного фенотипа клеток;
- морфологические особенности лейкозных клеток;
- особенности клинического течения лейкоза;
- структурные и гистохимические отличия клеток;
- наличие и количество незрелых и бластных лейкозных клеток в крови.

## ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

### СИНДРОМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОСТНОГО МОЗГА:

- АНЕМИЧЕСКИЙ (ГИПОКСИЧЕСКИЙ): бледность, одышка, сердцебиение, сонливость;
- СНИЖЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ИНФЕКЦИЯМ;
- ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ; ДВС-синдром;
- ВЫРАЖЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ: лихорадка, снижение массы тела, снижение аппетита, слабость, потливость.

### СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ:

- БОЛЕЗНЕННОСТЬ КОСТЕЙ обусловлена опухолевой гиперплазией костномозговой гемопоэтической ткани;
- ЛИМФАДЕНОПАТИЯ, увеличение любой группы лимфатических узлов в связи с пролиферацией в них лейкозных клеток;
- УВЕЛИЧЕНИЕ ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЁНКИ вызвано метастазированием лейкозных клеток в эти органы и образованием экстрамедуллярных очагов гемопоэза в них;
- НЕЙРОЛЕЙКЕМИЯ, в результате метастазирования лейкозных клеток в оболочки или вещество мозга;
- ЛЕЙКЕМИДЫ КОЖИ (специфические узелки);
- ГИПЕРТРОФИЯ ТИМУСА обусловлена метастазами лейкоза в вилочковую железу.

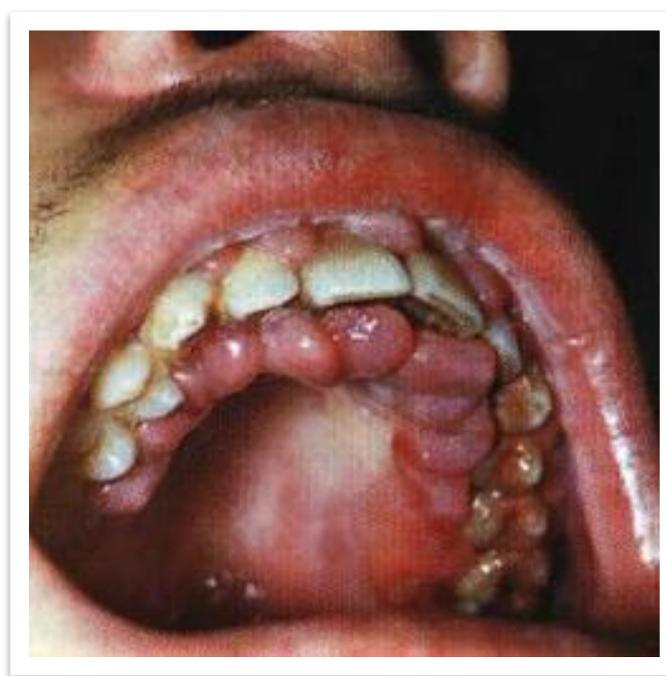
### ПРОЯВЛЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА:

- кровоточивость и петехиальные кровоизлияния;
- бледность слизистой оболочки;
- предрасположенность к инфекциям (кандидоз, герпес);
- образование язв, отечность и припухлость десен;
- тотальная дисплазия десен, начинающаяся вслед за катаральным гингивитом и характеризующаяся быстрым развитием «бахромчатости» и изъязвлений десневого края, увеличение регионарных лимфатических узлов (подвижные, мягкой консистенции, безболезненные);
- десквамативные глосситы, ангулярные хейлиты, грибковые стоматиты.

## СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ



ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ



ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

## ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Большинство (85%) хронических лимфоидных лейкозов (ХЛЛ) возникает из предшественников В-лимфоцитов. Заболеваемость варьирует в различных географических регионах и этнических группах, но болеют, в основном, пожилые люди. Мужчины заболевают вдвое чаще женщин.

### ПРОЯВЛЕНИЯ

СТАДИЯ 0 ХЛЛ характеризуется лишь лимфоцитозом. Прогноз благоприятный, средняя продолжительность жизни - 10-12 лет.

СТАДИЯ I манифестируется лимфаденопатией (увеличиваются лимфатические узлы верхней половины тела, в основном шейные, надключичные и подмышечные; они мягкой консистенции).

СТАДИЯ II проявляется спленомегалией. Продолжительность жизни 4-7 лет.

СТАДИЯ III сопровождается развитием аутоиммунной гемолитической анемии.

СТАДИЯ IV характеризуется возникновением тромбоцитопении (иммуноаутоагрессивного генеза).

**ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ (ХМЛ)** – миелоидная опухоль, развивающаяся из полипотентной клетки-предшественницы. Её пролиферация и дифференцировка приводит к увеличению числа клеток, представленных (в отличие от острых лейкозов) преимущественно их зрелыми и промежуточными опухолевыми (лейкозными) формами. ХМЛ – наиболее распространённый из всех лейкозов. На него приходится более 20% случаев гемобластозов у взрослых и 5% - у детей.

### СТАДИИ И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

**РАЗВЁРНУТАЯ СТАДИЯ.** Диагноз устанавливают на основании наличия «немотивированной» природы нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом формулы до миелоцитов и промиелоцитов, выявления «филадельфийской» хромосомы в гранулоцитах, данных анализа пунктата костного мозга.

**ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ.** Для этой стадии характерны появление и интенсивное нарастание признаков подавления нормальных ростков кроветворения: анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом; гранулоцитопения, осложняющаяся инфекцией и некрозами слизистых оболочек.

Важнейшим гематологическим признаком терминальной стадии хронического миелолейкоза является бластный криз – увеличение содержания бластных клеток в костном мозге и крови (сначала миелобластов, затем - морфологически недифференцируемых бластов). На терминальной стадии более чем в 80% случаев появляются анеуплоидные клоны клеток – кроветворные клетки, содержащие ненормальное число хромосом. Длительность жизни больных на этой стадии чаще не превышает 6-12 мес.

## ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙКОЗОВ

- СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ направлена на достижение и закрепление ремиссии заболевания;
- СОПУТСТВУЮЩАЯ (СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ) ТЕРАПИЯ проводится для борьбы с инфекциями, обусловленными агранулоцитозом, для снижения интоксикации при лизисе опухолевых лейкоцитов, для уменьшения побочных токсических эффектов химиотерапевтических препаратов;
- ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ необходима при угрожающей тромбоцитопении, тяжёлой анемии, нарушениях свертывания крови;
- ТРАНСПЛАНТАЦИЯ стволовых кроветворных клеток или костного мозга.



**БЛАГОДАРЮ ЗА  
ВНИМАНИЕ!**