

Современные представления о гемабластозах

Лабораторная диагностика лейкозов

В гематологии существует понятие о гемобластозах - опухолях, исходящих из кроветворной ткани.

Гемобластозы включают лейкозы и гематосаркомы.

Лейкозы - это гемобластозы с первичным опухолевым поражением костного мозга.

Гематосаркомы - формы с первичным местным опухолевым ростом, вне костного мозга, это солидные опухоли, состоящие из бластных клеток кроветворной ткани.

Агранулоцитоз – клинико-гематологический синдром, в основе которого лежит резкое уменьшение или отсутствие нейтрофильных гранулоцитов среди клеточных элементов периферической крови.

Агранулоцитоз сопровождается развитием инфекционных процессов, ангины, язвенного стоматита, пневмонии, геморрагических проявлений. Из осложнений часты сепсис, гепатит, медиастинит, перитонит.

Первостепенное значение для диагностики агранулоцитоза имеет исследование гемограммы, пунктата костного мозга, обнаружение антинейтрофильных антител.



Агранулоцитоз – изменение картины периферической крови, развивающееся при ряде самостоятельных заболеваний и характеризующееся снижением количества или исчезновением гранулоцитов.

В гематологии под агранулоцитозом подразумевается уменьшение количества гранулоцитов в крови менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$ или общего числа лейкоцитов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$.

Классификация агранулоцитозов

В первую очередь, агранулоцитозы подразделяются на врожденные и приобретенные. Последние могут являться самостоятельным патологическим состоянием или одним из проявлений другого синдрома.

По ведущему патогенетическому фактору различают

- миелотоксический, иммунный гаптеновый и
- аутоиммунный агранулоцитоз
- идиопатическую (генуинную) форму с неустановленной этиологией.

По особенностям клинического течения дифференцируют острые и рецидивирующие (хронические) агранулоцитозы.

Тяжесть течения агранулоцитоза зависит от количества гранулоцитов в крови и может быть:

- легкой (при уровне гранулоцитов $1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$),
- средней (при уровне менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) или
- тяжелой (при полном отсутствии гранулоцитов в крови).



Миелодиспластические синдромы

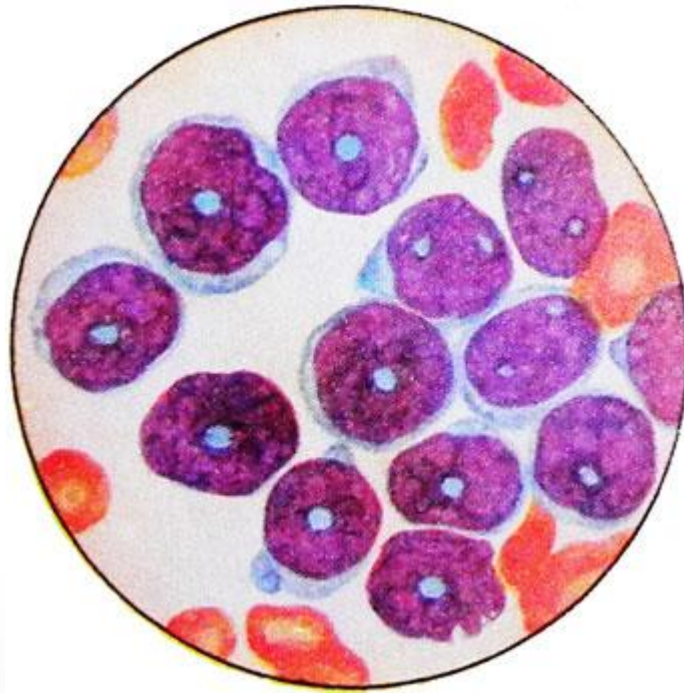
- Термин «миелодиспластические синдромы» объединяет группу прогрессирующих, необратимых опухолевых заболеваний стволовой кроветворной клетки, характеризующихся длительно существующими цитопениями крови при гипер- или нормоклеточном костном мозге, качественными (диспластическими) изменениями всех миелоидных ростков, предрасположенностью к трансформации в острый нелимфобластный лейкоз.

Классификация миелодиспластических синдромов:

- • Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией.
- • Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами.
- • Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией.
- • Рефрактерная анемия с избытком бластов.
- • Миелодиспластический синдром с изолированной делецией del(5q).
- • Неклассифицируемый миелодиспластический синдром.
- • Миелодиспластические синдромы у детей.

- Лейкоз - это системное заболевание кроветворной ткани, возникающее из кроветворных клеток и обязательно поражающее костный мозг.
- В настоящее время опухолевая природа лейкозов не вызывает сомнения, и для большинства лейкозов установлена их клоновая природа. Выявлено, что все опухолевые клетки представляют собой клон, то-есть потомство одной изменённой клетки, которое затем распространилось и метастазировало по всей кроветворной системе. Источником опухолевого роста является ближайшее потомство (клон) родоначальной - стволовой клетки кроветворения. Способность к метастазированию определяет системный характер процесса, причём основным местом распространения этих опухолевых клеток является костный мозг вследствие чего вытесняются клетки нормального кроветворения.

- Этиология лейкозов остаётся невыясненной.
- Как пишет А.И.Воробьёв
- : "Попытки найти какую-то одну причину или группу однотипных причин опухолей человека по своей бедности могут конкурировать разве что с поисками Атлантиды".





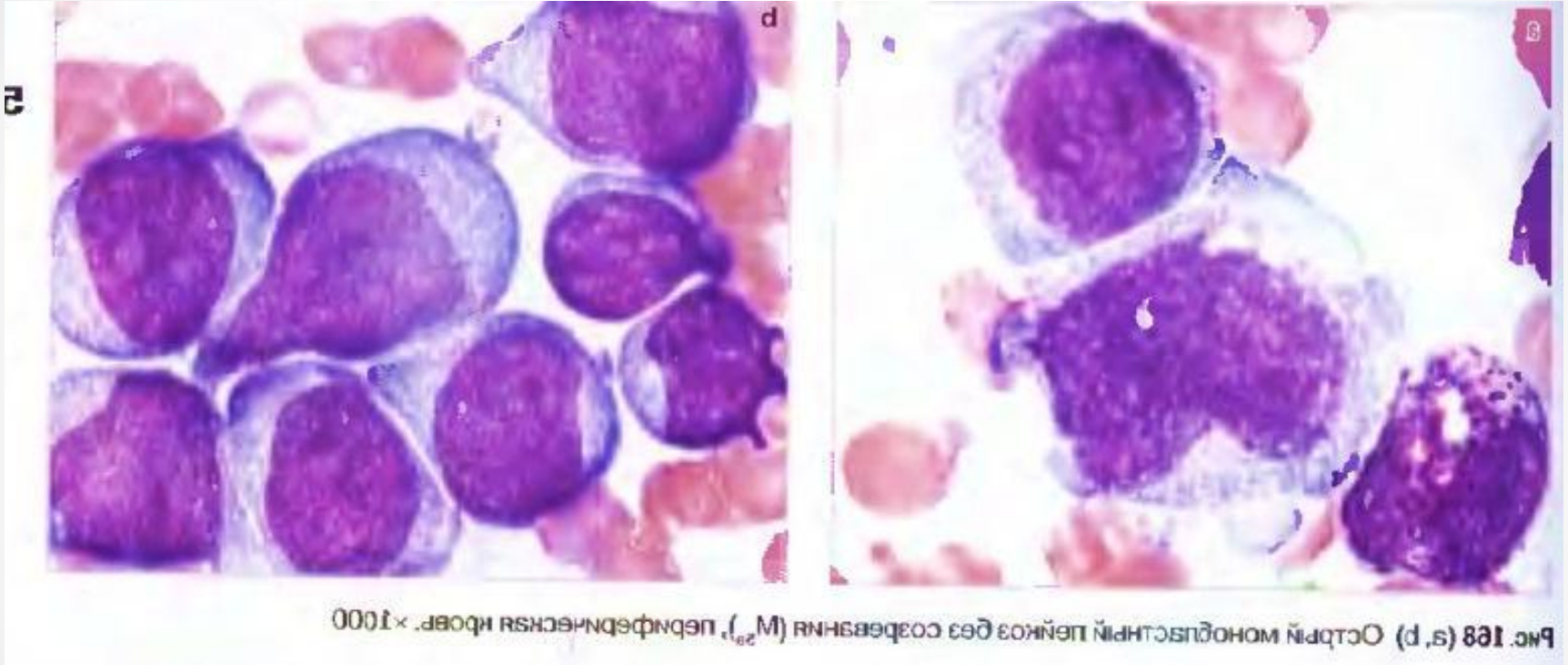
- .. В 1964 году в Кэмбридже была создана комиссия по выработке общей классификации острого лейкоза. В её основу была положена морфологическая характеристика. В настоящее время в основу классификации острого лейкоза положена цитохимическая характеристика. Острый лейкоз из морфологически недифференцированных клеток первых 3 классов называют **недифференцируемым острым лейкозом**.

Если опухоль возникает из клеток 4 класса, то его называют по обозначению клетки 4 класса :

- миелобластный,
- миеломонобластный,
- монобластный,
- промиелоцитарный,
- эритромиелоз
- мегакариобластный,
- лимфобластный,
- плазмобластный,
- недифференцируемый острый лейкоз.

- Диагностика острого лейкоза
- Острый лейкоз - злокачественная опухоль кроветворной ткани, морфологическим субстратом которой являются трансформированные бластные клетки, соответствующие родоначальным элементам одного из ростков кроветворения. Постановка диагноза острого лейкоза может быть только морфологической. С этой целью производится стерильная пункция, и лишь резко повышенный процент клеток первых 3 классов или клеток 4 класса позволяет поставить диагноз острого лейкоза. Обычно, процент клеток первых 4 классов при остром лейкозе составляет несколько десятков процентов, иногда этот процент равняется 10-20%, это малопроцентная форма острого лейкоза. Если процент бластных клеток ниже этих цифр, можно сделать трепанобиопсию - исследование костного мозга, взятого из крыла подвздошной кости. При трепанобиопсии обнаруживают скопления молодых клеток в значительном количестве. Если и в этом случае диагноз сомнителен, то следует повторить анализ через 3-4 недели.

- Картина периферической крови при остром монобластном лейкозе



- В периферической крови при остром лейкозе имеет место разрыв, провал между бластными клетками и зрелыми элементами с отсутствием в миелограмме промиелоцитов и миелоцитов, так называемый **hiatus leucemicus**.



Стадии острого лейкоза

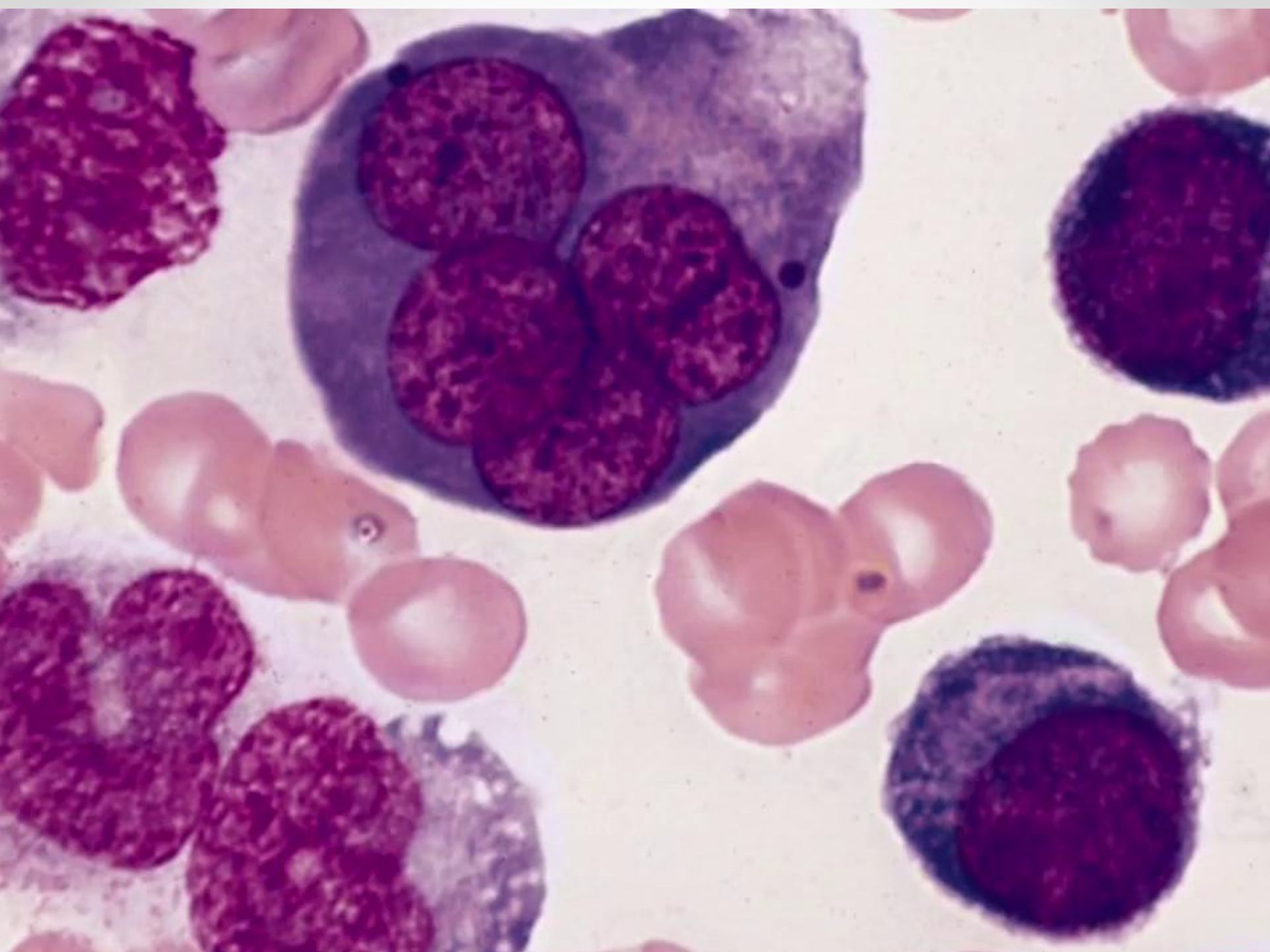
:

- начальная стадия (слабость, потливость)
- развёрнутый период (первая атака, рецидив),
- ремиссия (полная или частичная),
- выздоровление,
- рецидив острого лейкоза (с указанием какой по счёту)
- терминальная стадия.

- Диагноз может быть поставлен при случайном анализе крови или в фазе разгара заболевания.
- При развёрнутой клинической симптоматике у больных наблюдается высокая температура, ознобы, головокружения, боли в костях, суставах, анорексия, кровоточивость дёсен.
- У 55-70% лиц в дебюте заболевания имеет место геморрагический синдром с кровотечениями любой локализации и появлением геморрагий на коже, что связано с тромбоцитопенией.
- При угнетении гранулоцитарного ростка отмечается язвенно-некротическая ангина, подъём температуры.

Анализ крови при остром лейкозе:

- умеренная анемия,
- количество лейкоцитов может быть повышенным, нормальным, пониженным, с бластами
- в периферической крови, отмечается тромбоцитопения
- в миелограмме обнаруживается несколько десятков % бластов или 100%.
- спленомегалия.
- разрастания кожи,
- лейкозная инфильтрация располагается и в подкожной клетчатке, образуя плотные, спаянные с кожей и приподнимающие её узлы.
- лейкозная инфильтрация лёгочной ткани и мозга.

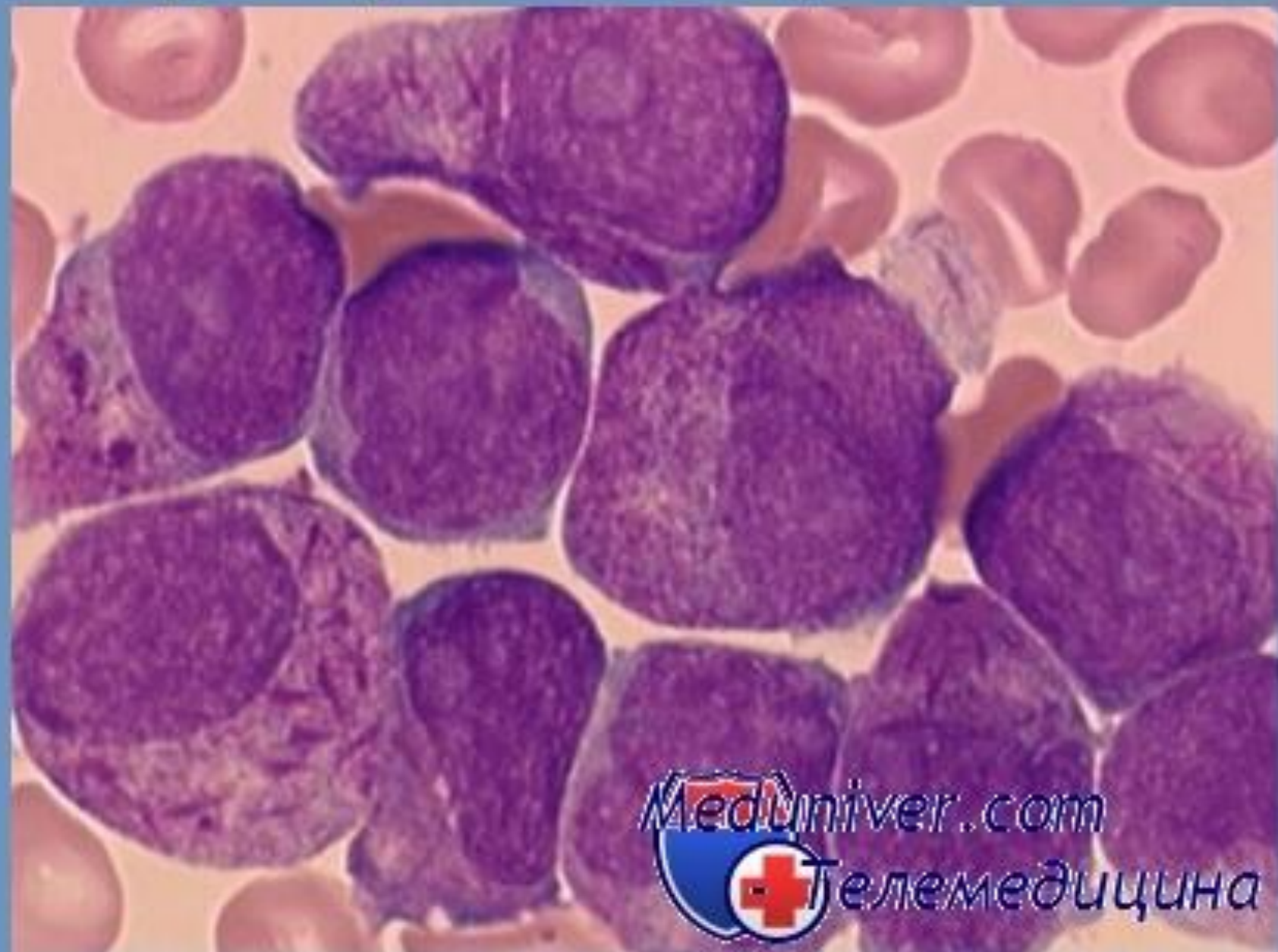


Острый промиелоцитарный лейкоз

Острый промиелоцитарный лейкоз несколько выделяется из группы острых лейкозов, прежде всего тем, что промиелоцит - это клетка 5 класса. Видимо, название дано не совсем правильно, и клетка относится к 4 классу, но в обычном световом микроскопе её невозможно отличить от промиелоцита.

- резко злокачественноственное течение,
- выраженность геморрагического синдрома (кровотечения.геморрагии.некрозы слизистых),
- гипофибриногенемией,
- быстротой течения. .
- Почти все больные гибнут от кровоизлияния в мозг или желудочно-кишечных кровотечений. При этом лейкозе патологические клетки имеют зернистость, морфологически сходную с зернистостью тучных клеток и базофилов, которые содержат гепарин. Иногда этот лейкоз называют гепариноцитарным или базофильноклеточным, но термин промиелоцитарный стал традиционным и наиболее часто употребляется в клинической практике. Раньше именно при этой форме описывали молниеносные формы и длительность жизни больных не превышала 1 месяца. Высокая лихорадка и проливные поты изнуряют больных

Острый промиелоцитарный лейкоз

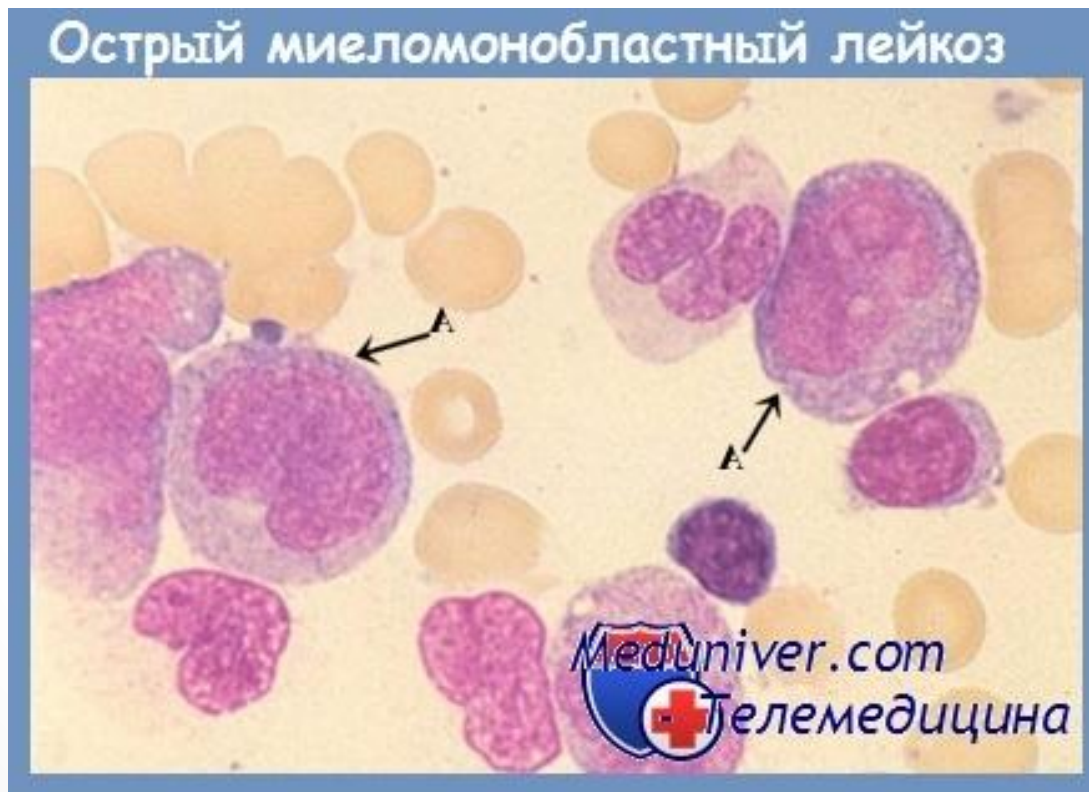


Meduniver.com

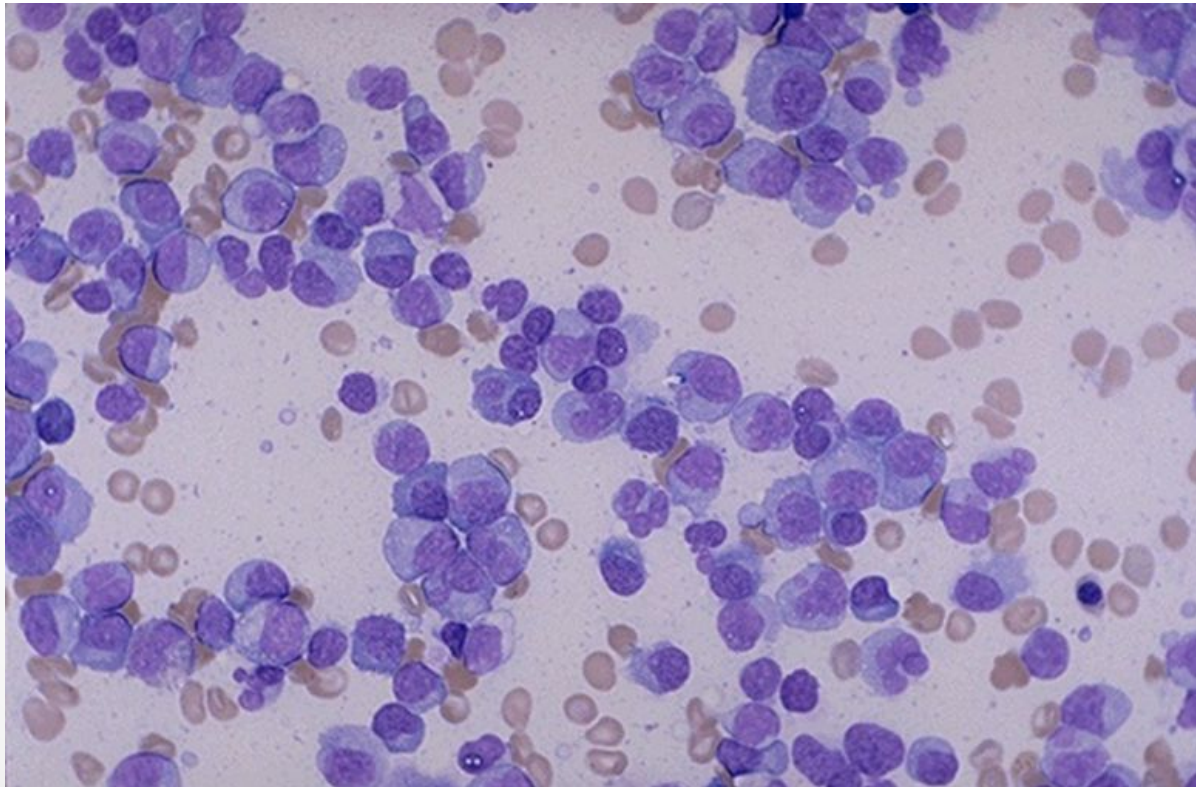


Телемедицина

- Острый монобластный и миеломонобластный лейкозы мало чем отличаются от острого миелобластного лейкоза. Также встречаются некротические поражения ротовой полости, гингивиты, часты лейкемиды кожи, увеличена селезёнка. Особенность этого вида лейкоза состоит в том, что ремиссии возникают реже, чем при других видах лейкоза. Средняя продолжительность жизни составляет примерно 3 месяца.

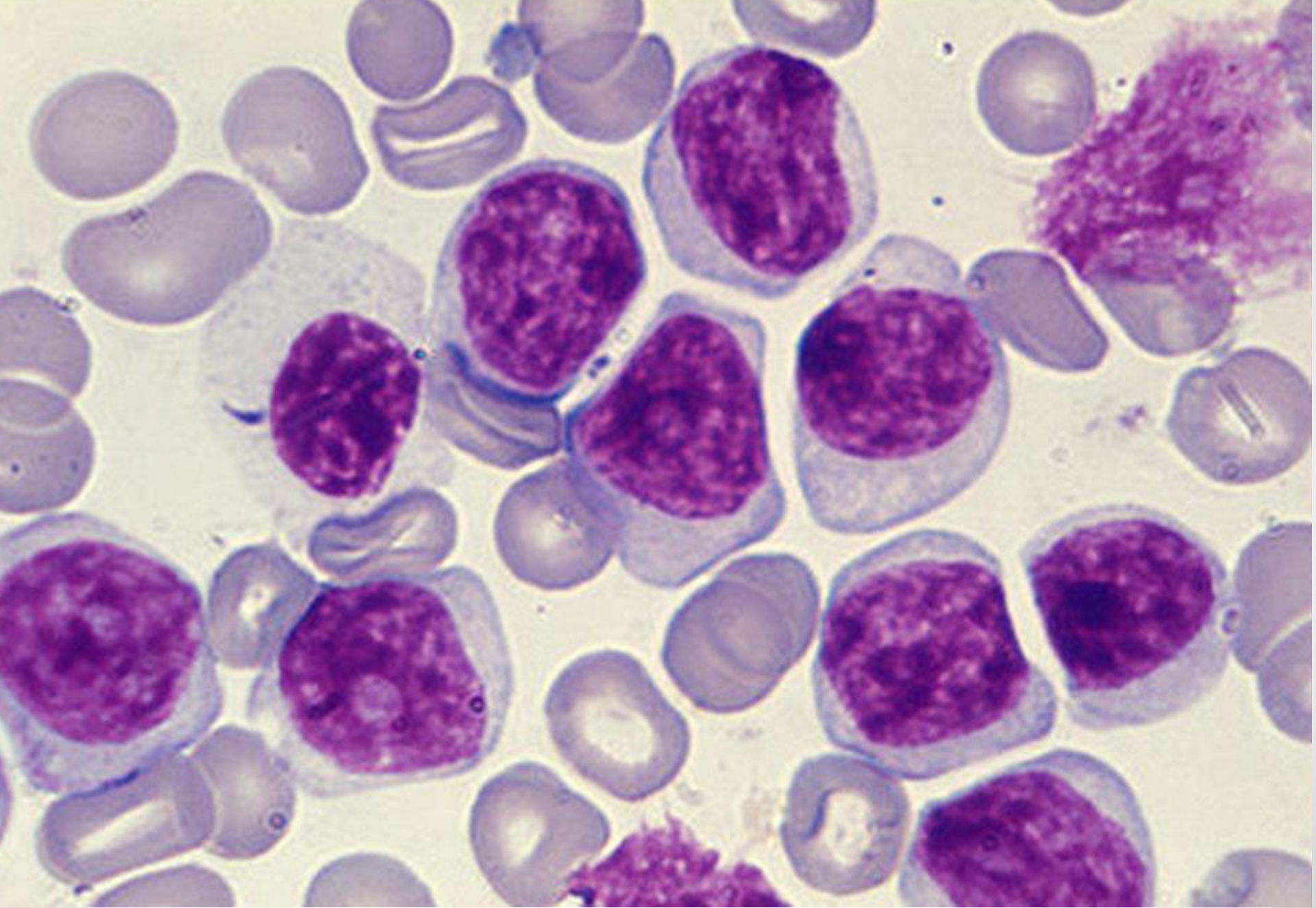


- Острый эритромиелоз. Встречается редко. В костном мозге резко увеличивается содержание ядросодержащих клеток красного ряда в костном мозге, сопровождающееся высоким содержанием в нём недифференцируемых бластов, или миелобластов, или монобластов.



Острый лимфобластный лейкоз

- . Эта форма привлекает внимание онкологов и гематологов потому, что именно при этой форме применение комплексных цитостатических воздействий позволило добиться получения ремиссии более, чем у 90% больных детей, а у многих больных ремиссии были столь продолжительными, что можно было говорить о выздоровлении детей. Эти данные получены учёными многих стран одновременно. Положительный эффект был стабилен у детей в возрасте от 2 до 9 лет, они были хуже у детей моложе и старше этого возраста, а у лиц старше 20-25 лет различия между лимфобластным и миелобластным острым лейкозом постепенно стираются, хотя продолжительность жизни и при этих формах выше, чем при остальных формах острого лейкоза. В 80% случаев лимфобластный лейкоз встречается в детском возрасте. Его особенность заключается в увеличении лимфатических узлов и селезёнки.



- Полная клинико-гематологическая ремиссия при остром лейкозе имеет следующие признаки :
- нормализация общего состояния больного,
- наличие в пунктате костного мозга не более 5% бластных клеток,
- общее количество бластных клеток (менее 5%) и лимфоидных клеток не превышает 40%.
- в периферической крови бластные клетки отсутствуют,
- состав крови близок к норме,
- умеренная лейкопения, около $1,5-3 \times 10^9/\text{л}$,
- тромбоцитопения до $100 \times 10^9/\text{л}$.
- отсутствуют клинические признаки лейкозной пролиферации в печени, селезёнке и других органах.
- для лимфобластного лейкоза у детей обязательна нормализация спинномозговой жидкости.

- Терминальная стадия острого лейкоза наступает, когда все цитостатические средства оказываются неэффективными и даже на их фоне отмечается ухудшение картины крови : нарастает
- гранулоцитопения,
- тромбоцитопения,
- появляются некрозы слизистых,
- спонтанные кровоизлияния.

- К миелопролиферативным заболеваниям относят:
 - хронический миелолейкоз;
 - сублейкемический миелоз (остеомиелосклероз);
 - эритремию (истинную полицитемию);
 - хронический миеломоноцитарный лейкоз;
 - хронический мегакариоцитарный лейкоз (эссенциальную тромбоцитемию).

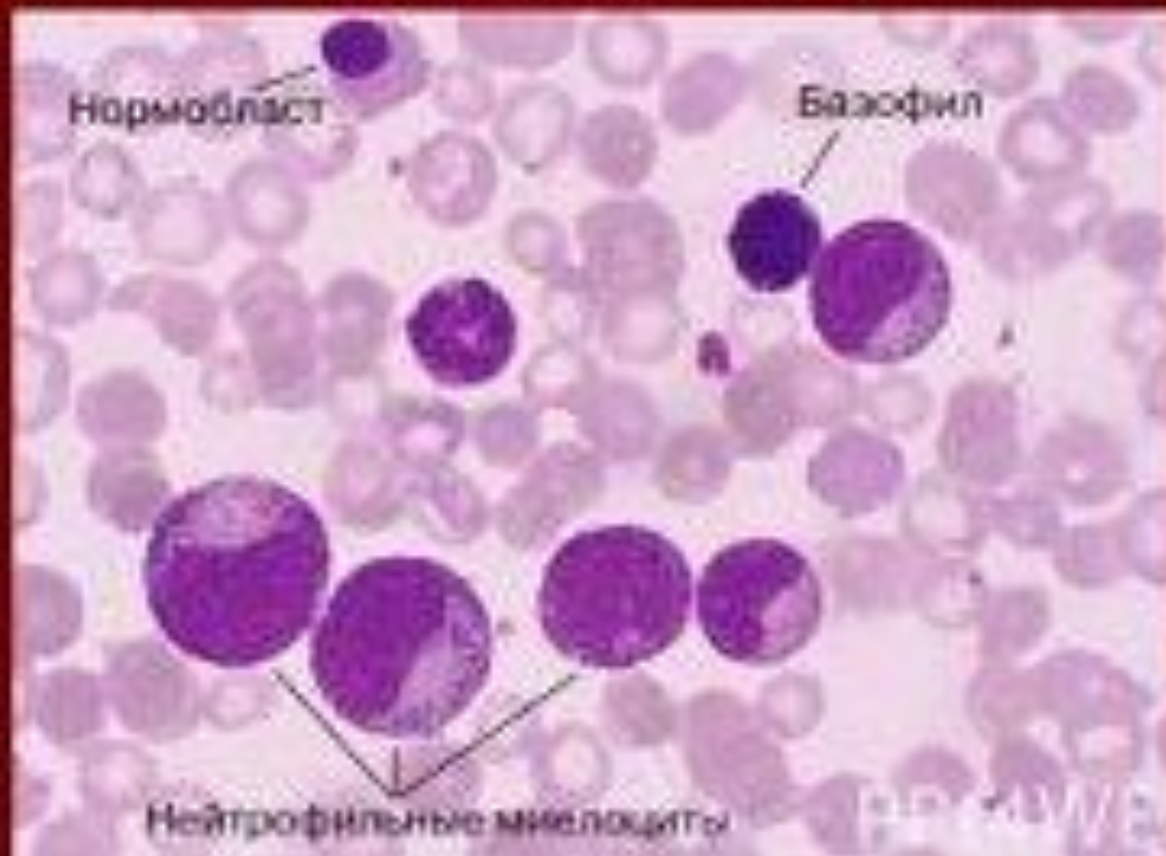
Миелопролиферативные заболевания

- Хронические миелопролиферативные заболевания — клональные опухоли, развивающиеся из стволовой кроветворной клетки, характеризующиеся пролиферацией в костном мозге одного или более ростков миелоидной линии (гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного).
- Пролиферация клеток сопровождается относительно нормальным созреванием (эффективным гемопоэзом), что приводит к повышению количества гранулоцитов, эритроцитов и/или тромбоцитов в периферической крови.
- Наиболее часто поражаются печень и селезенка, где отмечаются экстрамедуллярные очаги кроветворения, лейкозная инфильтрация и разрушение опухолевых клеток.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

- Хронический миелолейкоз составляет 15-20% всех случаев миелопролиферативных заболеваний. Встречается в любом возрасте, чаще у пациентов среднего и пожилого возраста. Заболеваемость хроническим миелолейкозом — 1,0-1,5 случая на 100 000 населения.

Мазок крови при хроническом миелолейкозе



- Выделяют стадии хронического миелолейкоза:
 - хроническую;
 - прогрессирующую, или фазу акселерации;
 - терминальную, или бластный криз.

Заболевание может быть диагностировано на любой стадии. У 85% пациентов болезнь выявляется на хронической стадии. Наиболее частые клинические проявления — слабость, потеря массы тела, ночные поты, спленомегалия, анемия. Очень редко заболевание начинается с бластного криза. Пролиферация опухолевых клеток чаще ограничивается гемопоэтическими органами (костным мозгом, селезенкой, печенью, кровью).

В периферической крови наблюдается

- нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов варьирует) со сдвигом до миелоцитов
- бласты составляют обычно 1-3, но не более 10%
- увеличение количества базофилов и/или эозинофилов (общее их количество — более 6,5%)
- количество тромбоцитов в крови нормальное или повышенное (может быть и более $1,0 \times 10^9/\text{л}$).
- анемия.

- Костный мозг гиперклеточный (более 350х10⁹л) за счет повышенного содержания клеток гранулоцитарного ростка и повторяет картину периферической крови.
- количество бластных клеток не превышает 5%, мегакариоцитов — нормальное или повышенное.
- процент эритроидных клеток варьирует, но чаще снижен. У некоторых больных повышено содержание эозинофилов.
- в 30% наблюдений хронического миелолейкоза в костном мозге могут быть обнаружены псевдо-Гоше-подобные клетки и голубые гистиоциты, что рассматривается как ответ на повышенный клеточный распад.
- активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах низкая или отсутствует.
- длительность хронической стадии заболевания варьирует от 3 до 5 лет.

- Диагностические критерии фазы акселерации хронического миелолейкоза:
 - содержание миелобластов — 10-19% от количества всех ядерных клеток в крови и/или костном мозге:
 - количество базофилов в крови — более 20%:
 - персистирующая тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с терапией, или тромбоцитоз ($>1000 \times 10^9/\text{л}$), не поддающийся лечению:
 - прогрессирующее увеличение размеров селезенки и количества лейкоцитов, несмотря на проводимое лечение:
 - цитогенетическое доказательство клональной эволюции (дополнительные хромосомные аномалии).

- Бластный криз характеризуется нарастанием количества бластных клеток в костном мозге и крови (более 20%). Возникают очаги экстрамедуллярного кроветворения с пролиферацией бластных клеток в коже, лимфатических узлах, костях, центральной нервной системе и других тканях. В 70% случаев хронического миелолейкоза бластный криз развивается по миелоидному и в 20-30% — по лимфобластному типу. Для идентификации природы бластных клеток используют цитохимические исследования и иммунофенотипирование опухолевых клеток.

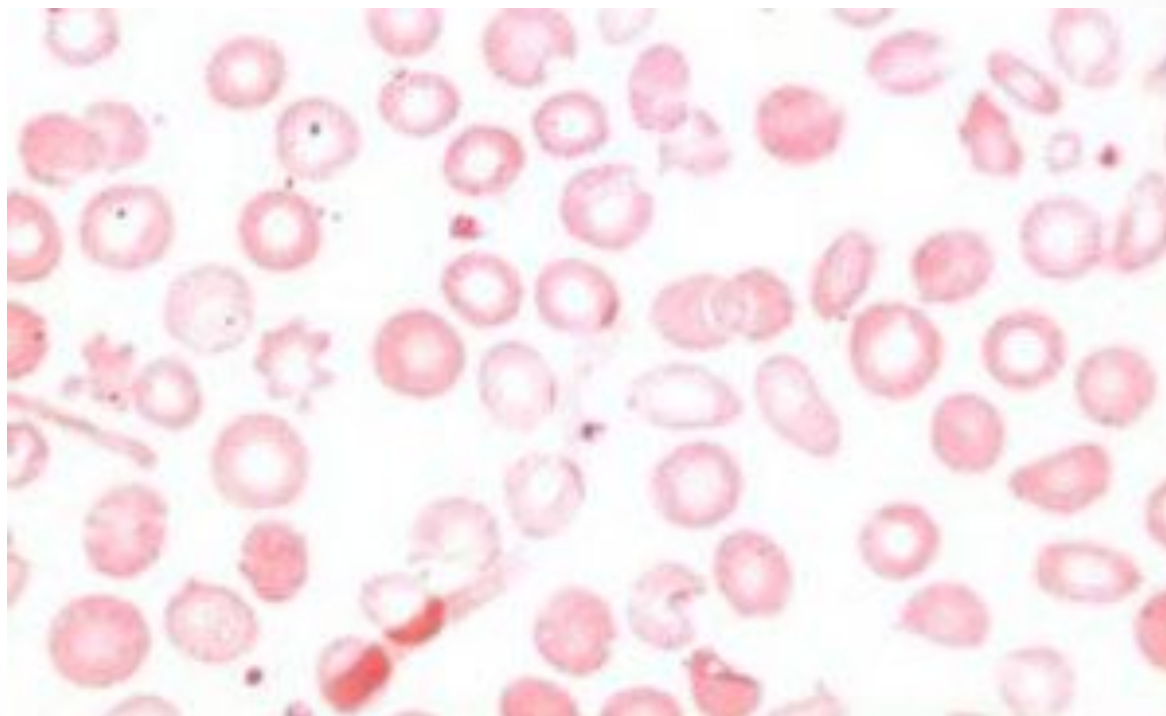
Диагноз бластного криза хронического миелолейкоза устанавливают при наличии одного или более из диагностических критериев бластного криза хронического миелолейкоза:

- количество бластов — более 20% количества всех ядерных клеток в периферической крови или костном мозге;
- экстрамедуллярные очаги кроветворения с пролиферацией бластных клеток;
- в трепанобиоптате костного мозга — крупные очаги или скопления бластных клеток.

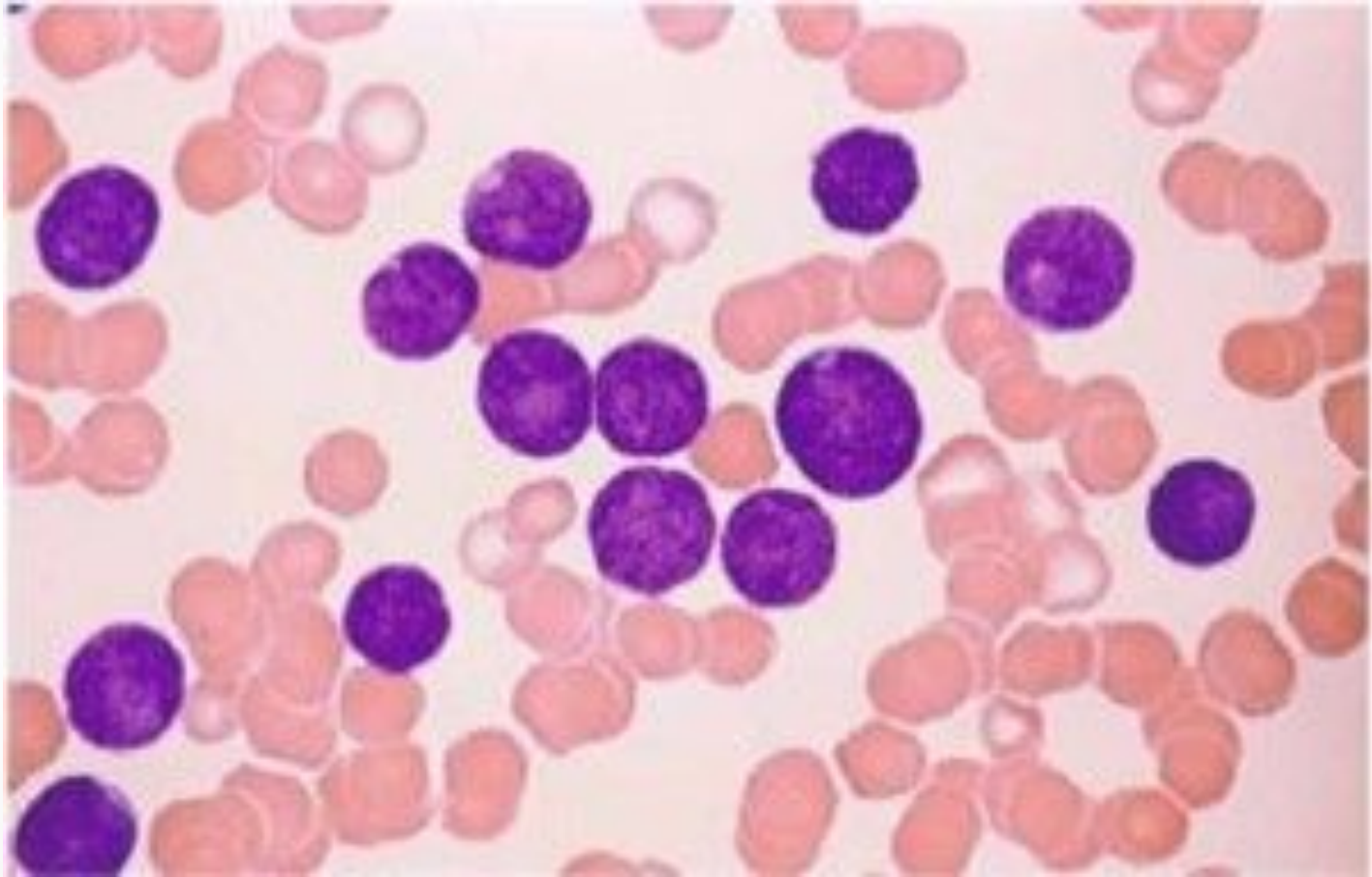
Сублейкемический миелоз

- Сублейкемический миелоз (идиопатический миелофиброз, остеомиелосклероз, агногенная миелоидная метаплазия) — хроническое клональное миело-пролиферативное заболевание, возникающее вследствие трансформации клеток-предшественников миелопоэза
- Неспецифические хромосомные аномалии встречаются у 30-40% пациентов, что наиболее часто свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.
- Заболевание характеризуется опухолевой пролиферацией преимущественно мегакариоцитов и гранулоцитов в костном мозге, развитием фиброза и экстрамедуллярного кроветворения.
- Доминирующим признаком сублейкемического миелоза является развитие фиброза в костном мозге, который служит неспецифической реакцией стромальных клеток костного мозга на цитокины, секретируемые опухолевым клоном и клетками стромального микроокружения.
- Усиление пролиферации фибробластов и остеобластов вследствие воздействия факторов роста,

- Картина крови при сублейкемическом миелозе



- Картина крови при сублейкемическом миелозе



- Выделяют следующие стадии развития сублейкемического миелоза:
 - пролиферативную (префибротическую, раннюю);
 - фибротическую (фибротически-склеротическую);
 - трансформацию в острый лейкоз.

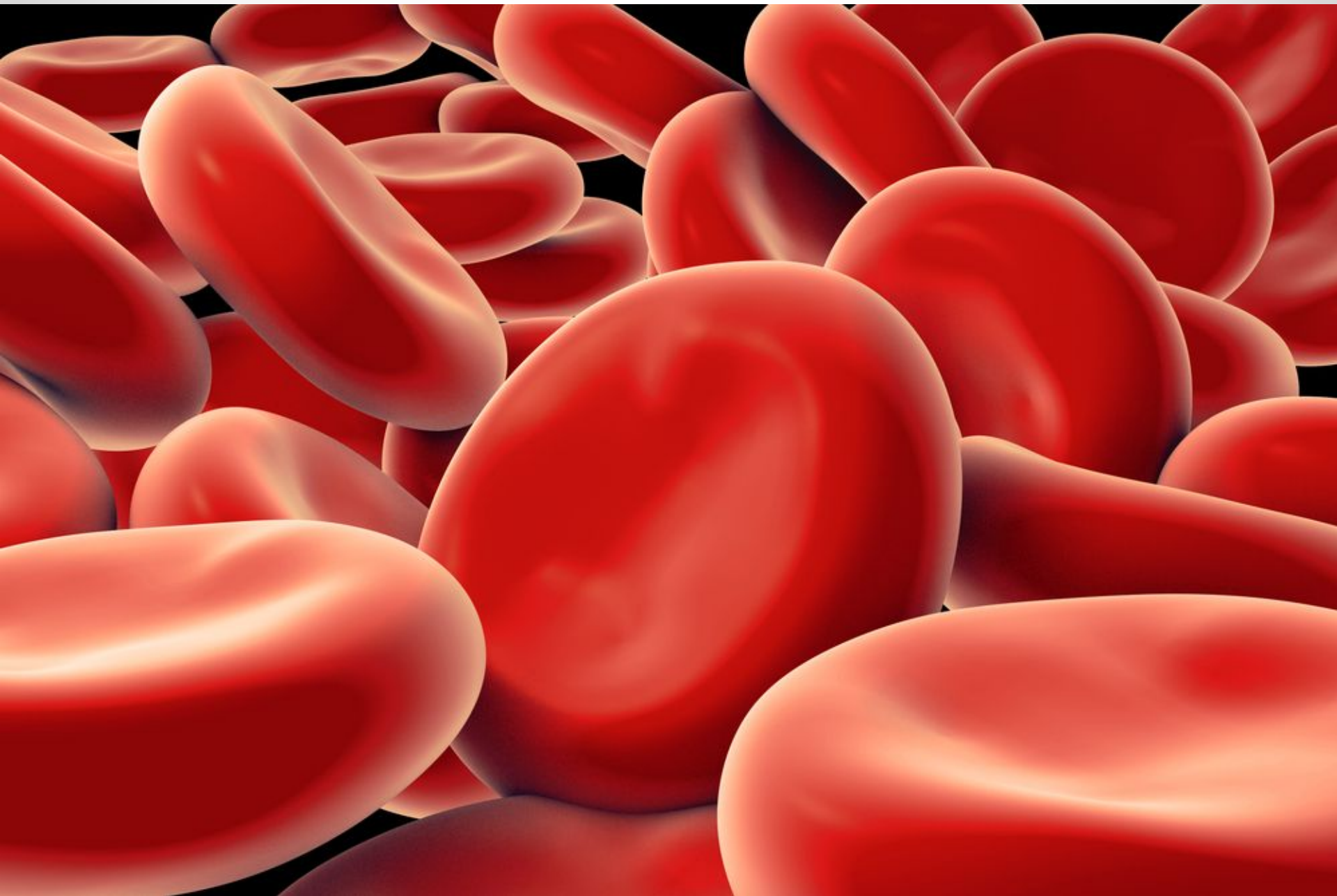
В периферической крови

- небольшой лейкоцитоз ($10-20 \times 10^9/\text{л}$)
-)в лейкоцитарной формуле наблюдаются сдвиг до миелоцитов, анизоцитоз нейтрофилов, асинхронное созревание ядра и цитоплазмы, нарушение гранулогенеза в нейтрофилах, гипо- и гиперсегментированные
- нормохромная анемия
- мазках крови имеют место анизоцитоз, пойкилоцитоз с преобладанием каплевидных эритроцитов (дакриоцитов), нормобласты, невысокий ретикулоцитоз, атипичные крупные тромбоциты
- в отличие от хронического миелолейкоза активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах резко увеличена.

- Костный мозг гиперклеточный с повышенным содержанием незрелых клеток гранулоцитарного ряда, атипичных мегакариоцитов
- содержание эритрокариоцитов может быть в пределах нормы или незначительно снижено.
- Сублейкемический миелофиброз чаще диагностируют на стадии развития фиброза в костном мозге. Зачастую аспирация костного мозга при пункции затруднена. В клинической картине нередко доминируют анемический и геморрагический синдромы, спленомегалия, рецидивирующие инфекционные осложнения.
- В периферической крови наблюдаются многочисленные каплевидные эритроциты.
- Количество лейкоцитов варьирует от умеренного до выраженного лейкоцитоза.
- В лейкоцитарной формуле возможно наличие единичных бластов.
- Отмечается анизоцитоз тромбоцитов, встречаются фрагменты ядер мегакариоцитов.
- Костный мозг нормо- или гипоклеточный. Количество миелобластов — менее 10%, часто встречаются атипичные мегакариоциты.
- Фиброз в костном мозге значительно выражен. В трепанобиоптатах костного мозга отмечается остеосклероз.

ЭРИТРЕМИЯ (ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ)

Эритремия — клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся повышенной продукцией клеток эритроидного ряда в сочетании с избыточной пролиферацией клеток грануло- и мегакариоцитопоэза. Основой патогенеза эритремии является опухолевая трансформация клетки-предшественника миелопоэза. В 2005 г. была открыта мутация в тирозинкиназе гена, который расположен на хромосоме 9. Мутация приводит к усилению функций тирозинкиназы за счет связывания внутриклеточного и поверхностного домена эритропоэтинового рецептора, что сопровождается пролиферацией эритроидных предшественников независимо от внешней стимуляции эритропоэтина. Кроме того, дополнительно активируются такие киназы, как STAT5, ERK/MAP, PI3K/AKT, что способствует значительному усилению проведения сигнала от эритропоэтина, а также выраженной экспрессии рецепторов к эритропоэтину. В итоге результатом избыточной пролиферации клеток-предшественников миелопоэза являются стимуляция эритроцитоза и тромбоцитоза и развитие эритремии.



- Заболевание встречается преимущественно у пожилых людей, характеризуется относительно доброкачественным течением и большей выживаемостью. В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют две стадии заболевания:
- пролиферативную (полицитемическую), характеризующуюся нарастанием массы эритроцитов,
- постполицитемическую, при которой развивается цитопения, в том числе анемия, ассоциируемая с неэффективным гемопоэзом, фиброз в костном мозге, очаги экстрамедуллярного кроветворения, гиперспленомегалия.
- Клиническая симптоматика связана с развитием эритроцитоза: артериальная гипертензия, сосудистые осложнения, эритроцианоз кожного покрова и слизистых оболочек, нередко кровоточивость десен. У большинства пациентов имеют место венозные или артериальные тромбозы различной локализации, кожный зуд, парестезии, нарушение зрения, головные боли. Нарушается обмен мочевой кислоты с развитием гиперурикемии и урикозурии. Развивается сплено- и/или гепатомегалия.

ХРОНИЧЕСКИЙ МЕГАКАРИОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

- Хронический мегакариоцитарный лейкоз (эссенциальная тромбоцитемия, идиопатическая тромбоцитемия) — клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся пролиферацией мегакариоцитов и персистирующим тромбоцитозом. Встречается чаще у пациентов пожилого возраста, реже — моложе 60 лет и детей.
- Ведущими гематологическими симптомами являются гипертромбоцитоз и гиперплазия мегакариоцитов в костном мозге.
- Клиническая картина характеризуется небольшой спленомегалией, которая прогрессирует по мере развития болезни, реже гепатомегалией, медленно нарастающей анемией.
- Характерны расстройства микроциркуляции, тромбозы артериальных и венозных сосудов.
- Геморрагические осложнения встречаются у больных со значительным тромбоцитозом — более $1500 \times 10^9/\text{л}$.



В периферической крови наблюдаются

- гипертромбоцитоз,
- фрагменты ядер мегакариоцитов,
- умеренно выраженная анемия,
- умеренный лейкоцитоз с левым сдвигом в лейкоцитарной формуле,
- могут наблюдаться базофилия и эозинофилия.
- Морфология тромбоцитов характеризуется анизоцитозом, увеличением среднего объема тромбоцитов и показателя анизоцитоза тромбоцитов, появлением гигантских и уродливых форм с псевдоподиями, гипогранулярных тромбоцитов, фрагментов ядер мегакариоцитов.

- Хронический миеломоноцитарный лейкоз возникает в результате опухолевой трансформации клеток-предшественников миелопоэза.
- В классификации ВОЗ хронический миеломоноцитарный лейкоз выделен в отдельную группу.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ

ЛЕЙКОЗ

- Выделяют два его варианта:
 - Хронический миеломоноцитарный лейкоз с признаками миелодисплазии, при котором наблюдается лейкоцитоз мене $12 \times 10^9/\text{л}$ при абсолютном моноцитозе в периферической крови ($>1000 \times 10^9/\text{л}$);
 - Хронический миеломоноцитарный лейкоз при лейкоцитозе более $12 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютном моноцитозе в периферической крови ($>1 \times 10^9/\text{л}$).
В этом варианте диагностируют хронический миеломоноцитарный лейкоз, протекающий как миелопролиферативное заболевание.

