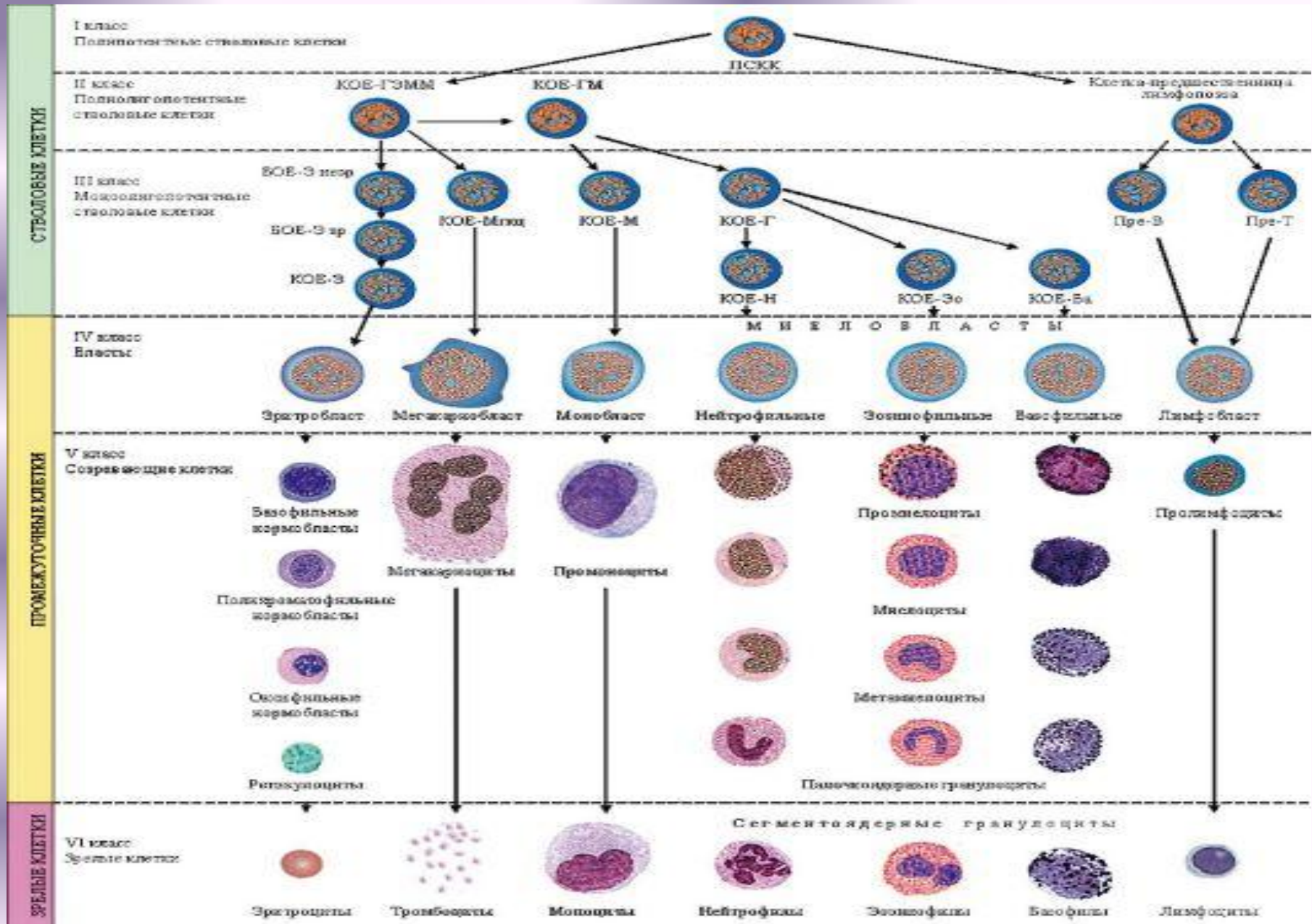


**СЗГМУ имени И.И. Мечникова
кафедра патологической физиологии**

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛЕЙКОНА

профессор Денисенко Н.П.



Современная схема кроветворения (по А.И.Воробьеву, И.Л.Черткову, 2002)

Лейкоцитарная формула и лейкоцитарный профиль взрослого человека

Вид L	Лейкоцитарная формула (%)	Лейкоцитарный профиль (кол-во клеток в 1 мм ³)
Гранулоциты:		
Эозинофилы	2-5	80-450
Базофилы	0-1	0-90
Нейтрофилы:		
- юные	0-1	0-90
- п/я	1-6	120-450
- с/я	45-75	2000-6300
Агранулоциты:		
Лимфоциты	18-40	800-3150
Моноциты	3-9	160-720

Нормальное содержание лейкоцитов в периферической крови – $4-9 * 10^9/\text{л}$

Изменение уровня L

```
graph TD; A[Изменение уровня L] --> B[Лейкоцитозы]; A --> C[Лейкопении];
```

Лейкоцитозы

- Увеличение числа L в единице объема крови более $9 * 10^9/\text{л}$.

Лейкопении

- Уменьшение числа L в единице объема крови менее $4 * 10^9/\text{л}$

Виды лейкоцитозов

Перераспределительный (функциональный)

- выход L из депо или демаргинация при:
 - Физическая нагрузка
 - Пищевая нагрузка
 - Эмоциональное возбуждение
 - Первая фаза кровопотери
 - Судороги
 - Шоки
 - Ортостатический
 - Медикаментозный и др.

Истинный (реактивный)

- пролиферативные процессы в костном мозге при:
 - Интоксикации
 - Инфекционные заболевания
 - Острый гемолиз
 - Тяжелая гипоксия и др.

Лейкоцитозы

- Нейтрофильный
- Эозинофильный
- Базофильный
- Моноцитарный
- Лимфоцитарный

абсолютные

- увеличение L в абсолютной величине в единице объема крови

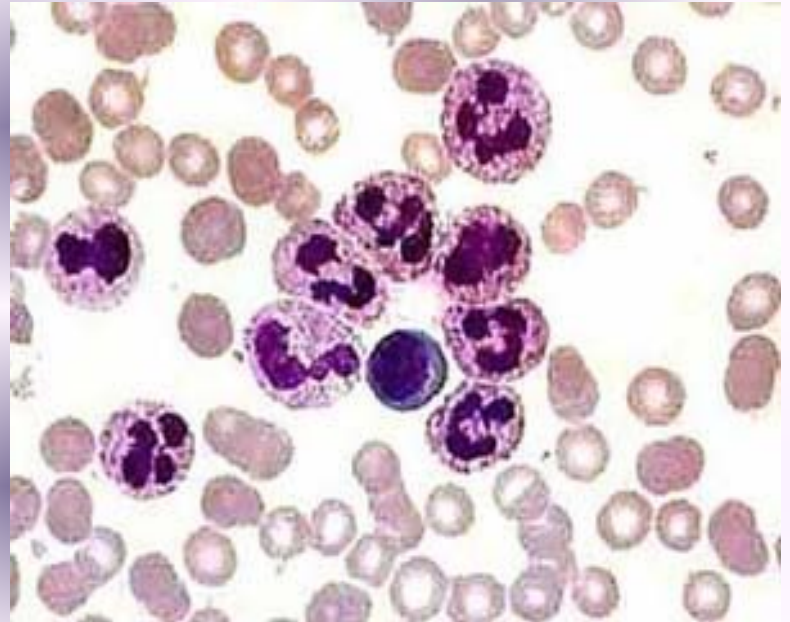
относительные

- увеличение % L в лейкоцитарной формуле без увеличения количества

Нейтрофильный лейкоцитоз

Связан с необходимостью повышения фагоцитарной ответа при:

- Воспалении
- Некрозе
- Интоксикации и т.д.



Индекс ядерного сдвига:

сумма всех несегментированных клеток

(ИЯС) = зрелые сегментированные нейтрофилы

= 0,05 – 0,08 (N)

Варианты сдвига лейкоцитарной формулы

1 тип – гиперрегенераторный сдвиг влево (ИЯС=1-2):

при тяжелом и длительном течении септических процессов

2 тип – регенераторный сдвиг влево (ИЯС=0,5-0,8): при

большинстве кокковых инфекций тяжелой и среднетяжелой степеней

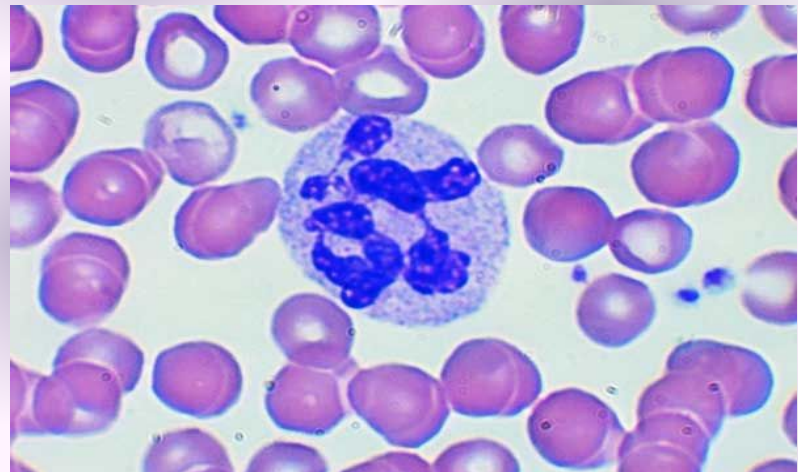
3 тип – слабо регенеративный или простой сдвиг

влево (ИЯС=0,08-0,5): при нетяжелом течении гнойных инфекций или на ранних стадиях процесса

4 тип – дегенеративный сдвиг вправо

(ИЯС менее 0,05-0,08):

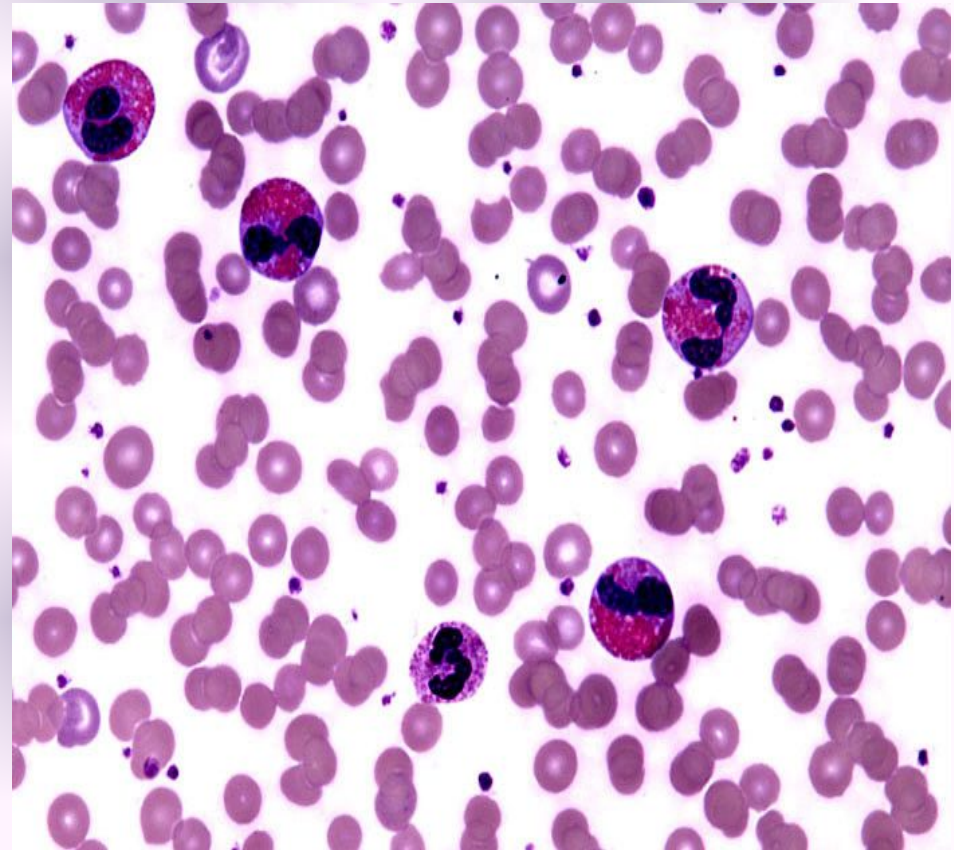
при апластических состояниях, мегалобластическом кроветворении



Эозинофильный лейкоцитоз

Ускоренная продукция и/или выход эозинофилов из КМ в кровь при:

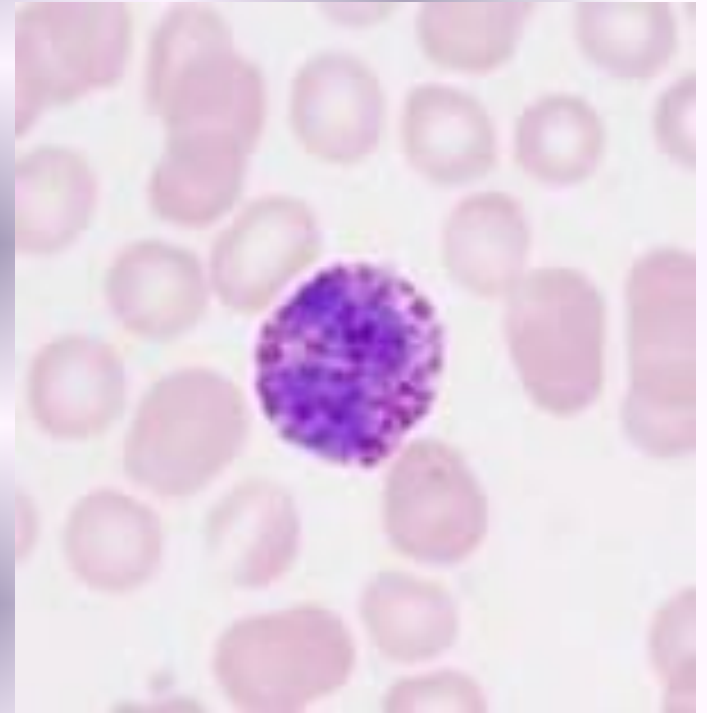
- Аллергических реакциях I типа
- Глистных инвазиях
- Коллагенозах
(узелковый периартериит)
- Миелопролиферативных заболеваниях (миелолейкоз, лимфогранулематоз)



Базофильный лейкоцитоз

Возникает при:

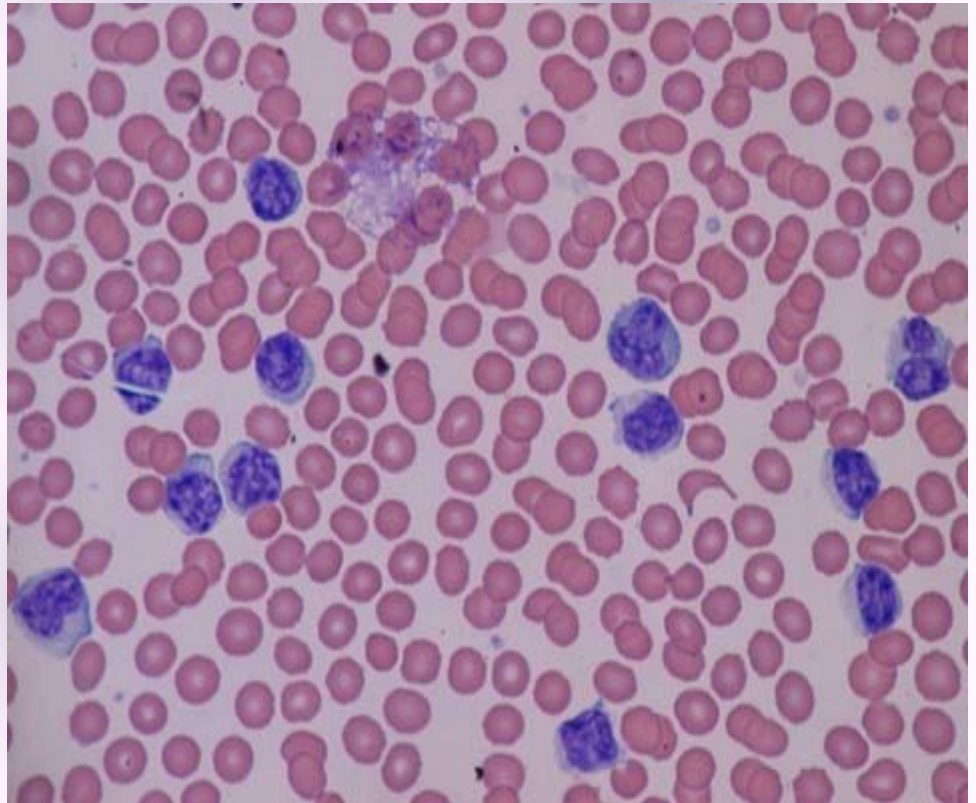
- Микседеме
- НЯК
- Аллергических реакциях замедленного типа
- Хроническом миелозе
(прогностически неблагоприятный признак)
- Беременности



Лимфоцитоз

Встречается при:

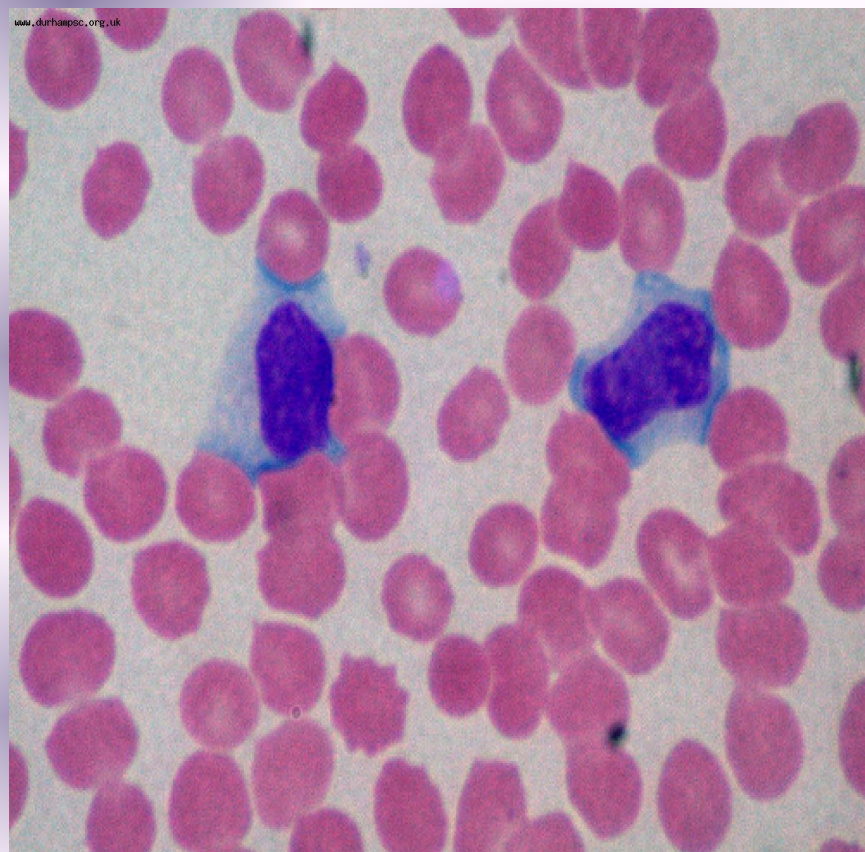
- Хронических специфических воспалениях
- ГЗТ
- Инфекционном мононуклеозе
- Вирусном гепатите
- Коклюше и др.



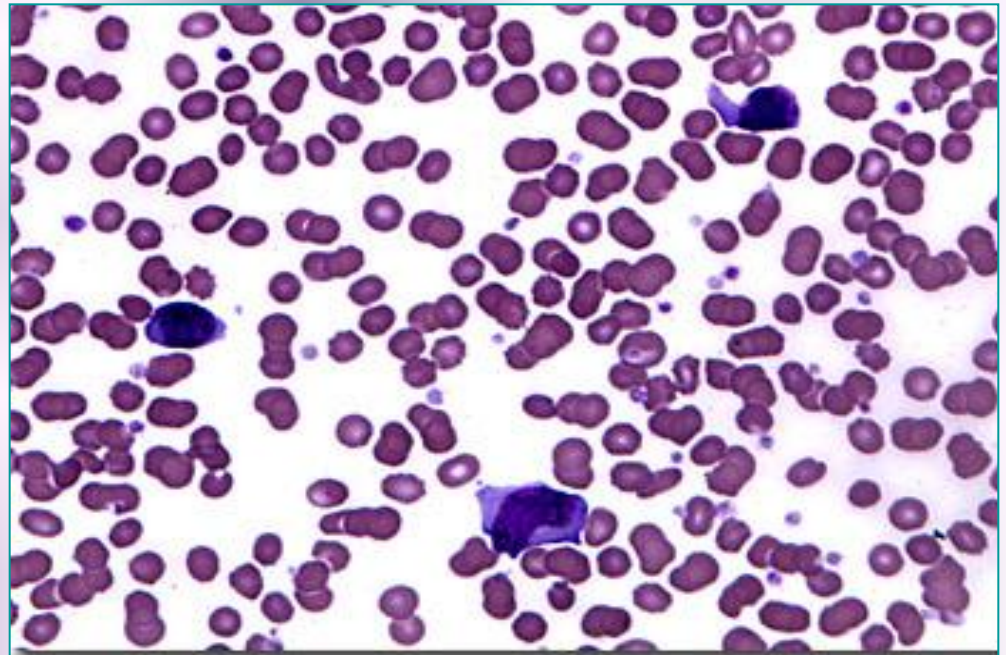
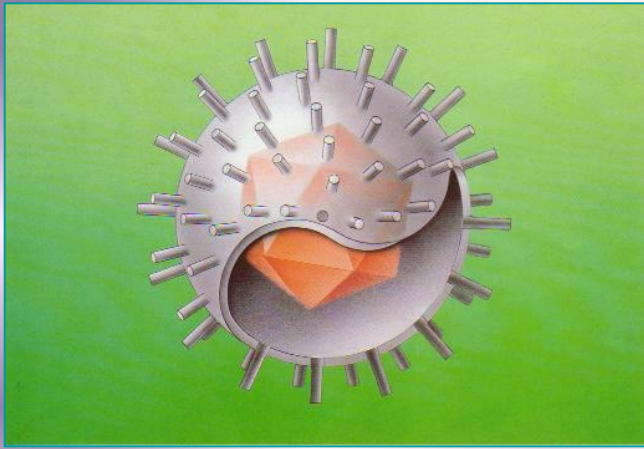
Моноцитоз

Сопровождает развитие:

- Сифилиса
- Туберкулеза
- Малярии
- Сыпного тифа
- Подострого септического эндокардита
- Опухолях яичника, грудной железы
- Коллагенозов
- Саркоидоза и др.



Инфекционный моноклеоз



Лейкемоидная реакция

Гиперреактивная форма лейкоцитоза
(миелоидная, мононуклеарная).

Возникает при:

- 1. Инфекциях** — пневмония, менингит, дифтерия, коклюш, ветрянка, инфекционный мононуклеоз, туберкулез и др.
- 2. Интоксикациях** — ожоги, эклампсия, отравление ртутью и др.
- 3. Остром кровотечении**
- 4. Остром гемолизе**

Причины лейкопении

приобретенные

- **Инфекции**

- **бактериальные** (тифы, паратифы, бруцеллез, редко – туляремия)

- **вирусные** (грипп, корь, ветрянка, краснуха, вирусный гепатит, СПИД)

- **риккетсиозные** (сыпной тиф, лихорадка скалистых гор)

- **протозойные** (малярия, лейшманиоз, клещевой возвратный энцефалит)

- **Все виды генерализованных инфекций**

- **Кахексия, ослабленные состояния**

- **Химические и физические факторы, вызывающие гипо- и аплазию КМ:**
 - радиация
 - бензин, уретан, нитросоединения
 - лекарственные вещества (цитостатики и др.)
- **Гематологические состояния с неэффективным гемопоэзом:**
 - пернициозная анемия
 - сидеробластическая анемия
 - апластическая анемия

- **Состояния, связанные с повышенной утилизацией, деструкцией или секвестрацией нейтрофилов:**

- цирроз печени со спленомегалией
- СКВ
- гемодиализ

Наследственные заболевания:

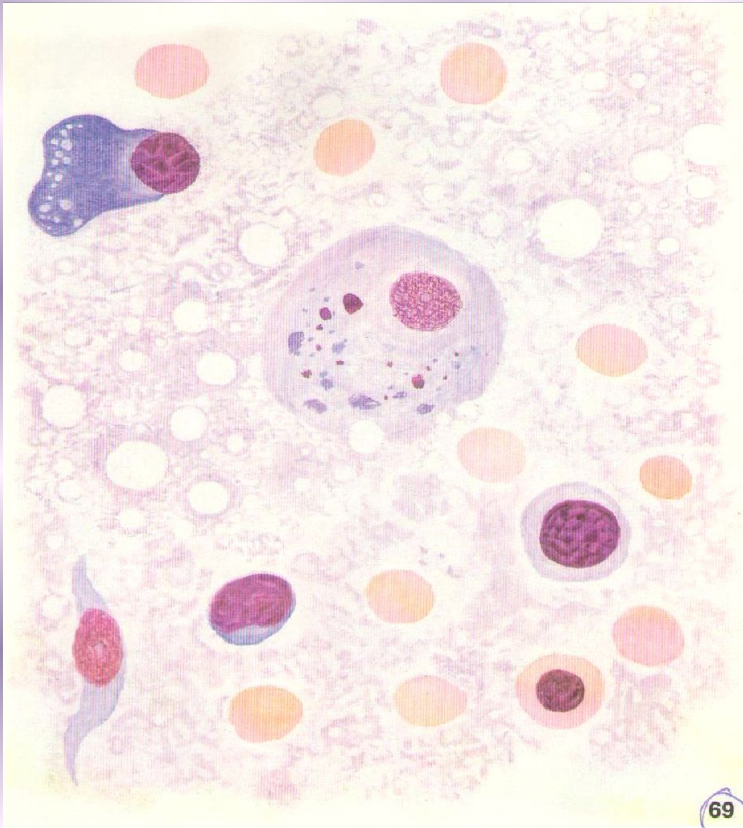
- детский генетический агранулоцитоз
- циклическая нейтропения
- хроническая гипопластическая анемия

Патогенез лейкопений

1.

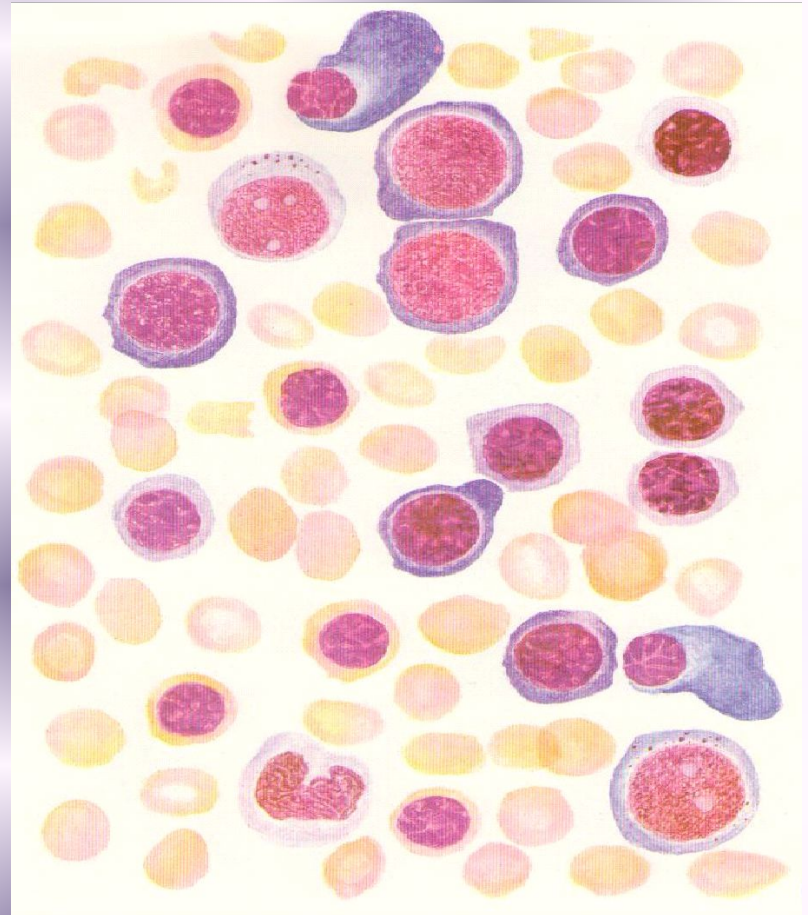


Костный мозг при аплазии



Костномозговая аплазия

Костный мозг. Агранулоцитоз.



Костный мозг. Агранулоцитоз

2. Иммуный механизм (II, III типы аллергических реакций) - массивная и быстрая деструкция L в крови

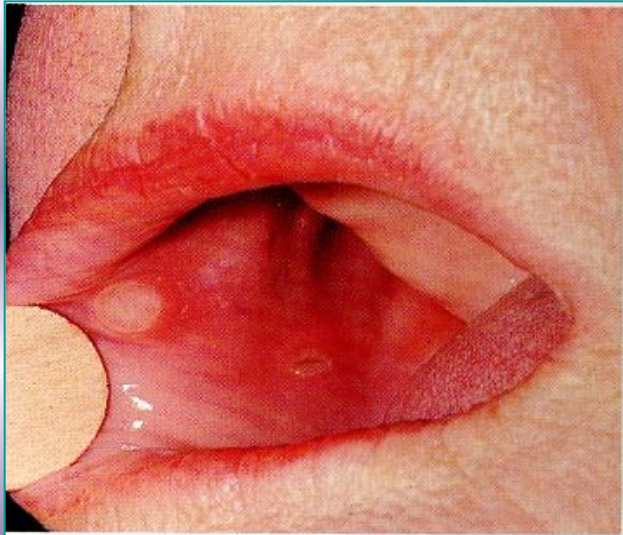
3. Перераспределительная лейкопения:

- шок
- тяжелая физическая работа
- ранний этап воспаления при чрезмерной эмиграции L в ткани

4. Повышенная потеря L при:

- свищах лимфатических сосудов
- остеомиелите
- эндометрите и др.

Некрозы при нейтропении



Candida albicans и Herpes symplex



Гемобластозы

ГЕМОБЛАСТОЗЫ – собирательное название неопластических клональных заболеваний, исходящих из клеток кроветворных органов.

ЛЕЙКОЗЫ – клональные неопластические заболевания, при которых опухолевый клон исходит из клеток гемопоэтического ряда и первично возникает в костном мозге.

Характеристики гемобластозов

Опухолевые заболевания системы крови обладают всеми основными признаками опухолевого процесса:

- Неопластическая пролиферация
- Все виды атипизма
- Анаплазия
- Метаплазия
- Метастазирование
- Автономность

Этапы развития гемобластозов

1. Моноклоновая стадия:

- образование дочерних опухолевых клеток из первичной материнской (все опухолевые клетки одинаковые)

- клинических и гематологических симптомов нет

Доброкачественная

2. Поликлоновая стадия:

- развитие вторичных мутаций в дочерних опухолевых клетках

- «отбор» поликлонов опухолевых клеток в пользу наиболее автономных

- появление гематологической и клинической симптоматики

злокачественная

Классификации лейкозов

1. По количеству L в периферической крови:

- **лейкемическая форма** («белокровие») – число L увеличивается в 100 раз
- **сублейкемическая форма** – число L увеличивается в 10 раз
- **алейкемическая форма** – число L нормально или снижено (выраженная гиперплазия в КМ) – «феномен айсберга»

2. По патогенетическим и морфологическим признакам:

- острые
- хронические

Лейкозы

Острые

- Субстрат опухоли – **молодые «бластные»** клетки (клетки-предшественники 2-го, 3-го, 4-го классов)
- Полное отсутствие созревающих клеток – «лейкемический провал»

Хронические

- Субстрат опухоли – **созревающие и зрелые** клетки
- Протекает с периодами обострения – **бластными кризами** (возникает смена дифференцированных клеток бластами)

3. По типу преобладания клеток:

I. острый лейкоз

а) лимфобластный

б) нелимфобластный

- миелобластный (M1)
- миелобластный с созреванием (M2)
- промиелоцитарный (M3)
- миеломонобластный (M4)
- монобластный (M5)
- эритролейкемия (M6)
- мегакариобластный (M7)

II. Хронический лейкоз

а) лимфоцитарный

- хронический лимфолейкоз
- волосатоклеточный лейкоз (вариант лимфолейкоза)
- поиморфноклеточный лейкоз
- плазмоклеточный лейкоз
- синдром Сезари

б) миелоцитарный

- хронический миелолейкоз
- идиопатический миелофиброз
- истинная полицитемия (болезнь Вакеза)
- эссенциальная тромбоцитемия

II. Хронический лейкоз

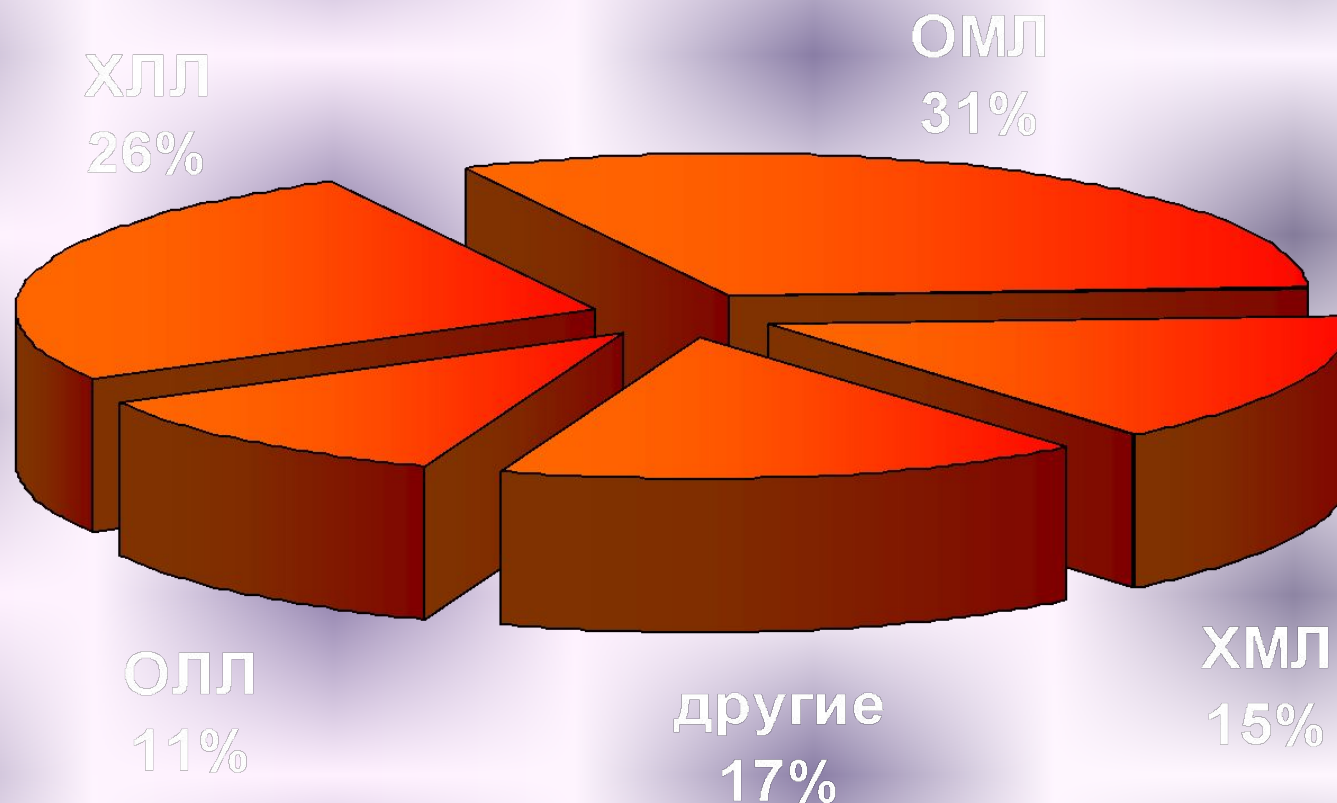
а) лимфоцитарный

- хронический лимфолейкоз
- волосатоклеточный лейкоз (вариант лимфолейкоза)
- поиморфноклеточный лейкоз
- плазмоклеточный лейкоз
- синдром Сезари

б) миелоцитарный

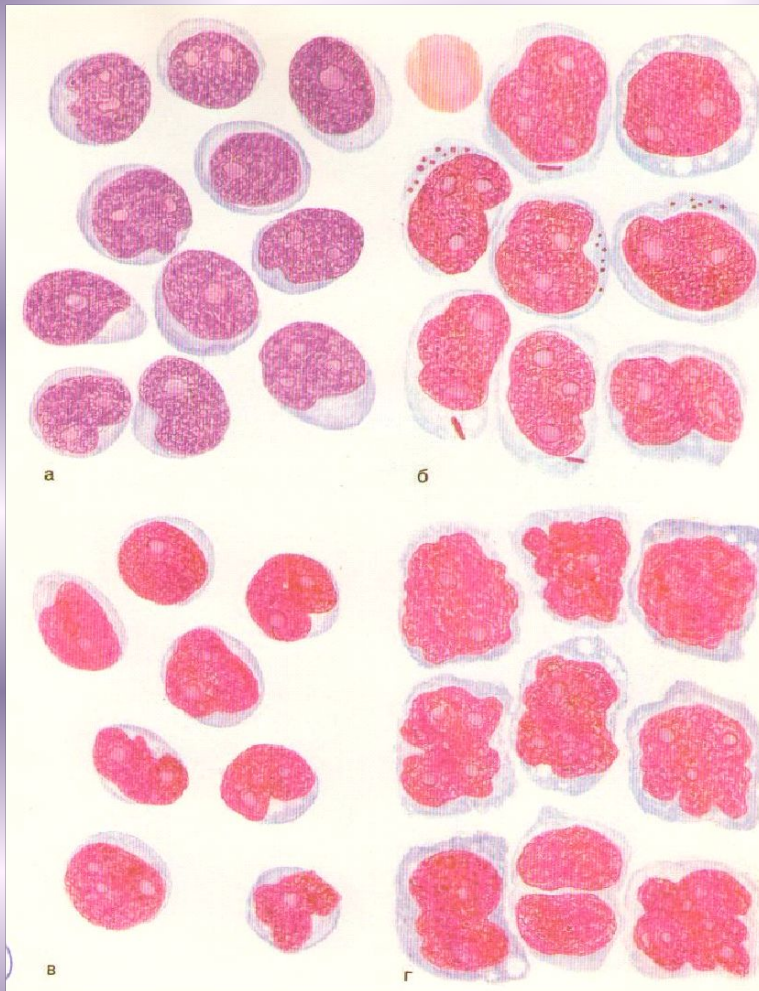
- хронический миелолейкоз
- идиопатический миелофиброз
- истинная полицитемия (болезнь Вакеза)
- эссенциальная тромбоцитемия

Структура заболеваемости



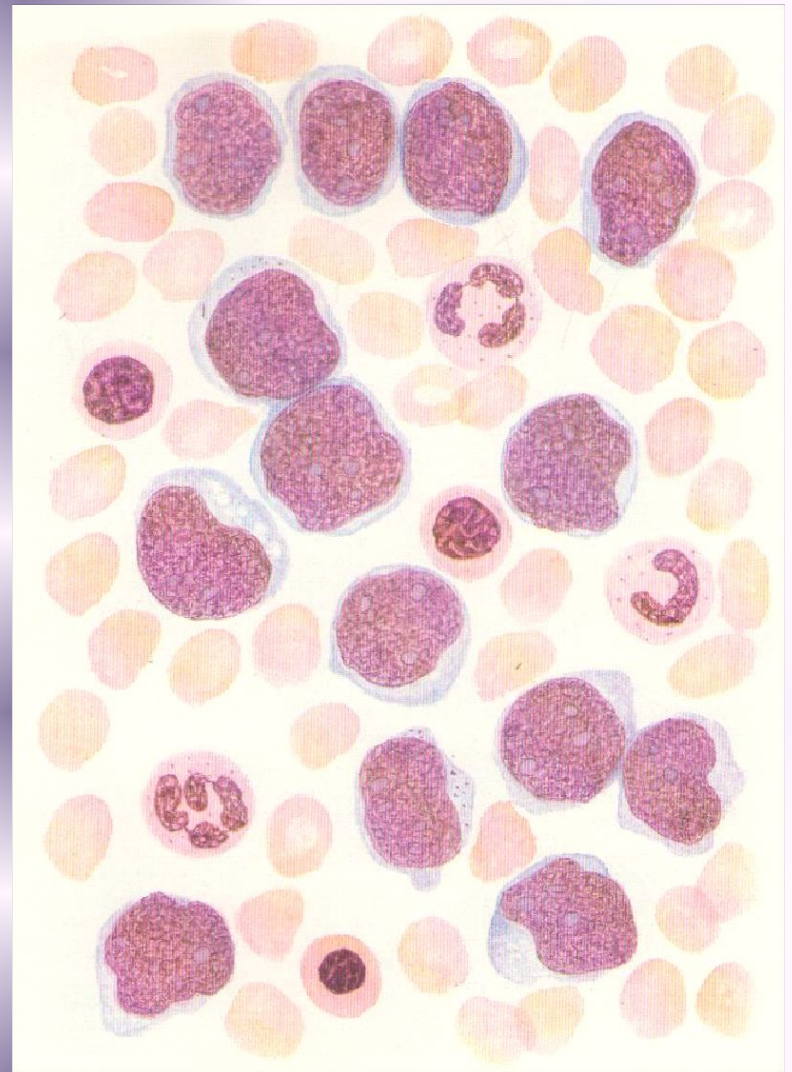
Количество наблюдений 31,500

Клетки острого лейкоза



клетки, характерные для острого
а, в) лимфобластного,
б, г) миелобластного лейкозов

Тотальная бластная трансформация костного мозга при остром лейкозе



Тотальная бласттрансформация
клеток костного мозга

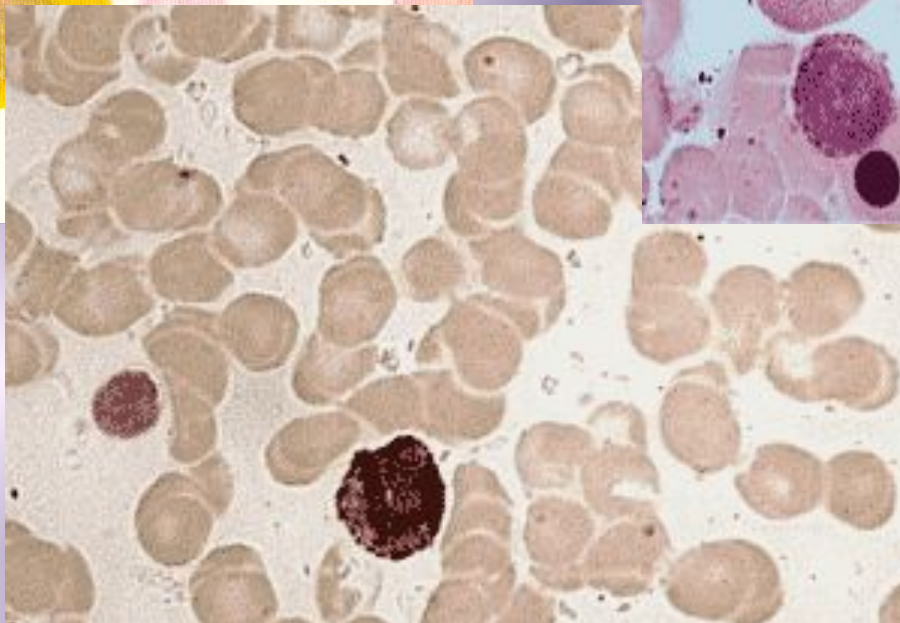
Цитохимическая диагностика острых лейкозов

Острый миелобластный лейкоз	Цитохимия	Острый лимфобластный лейкоз
+	липиды	-
+	пероксидаза	-
+ диффузно	гликоген	+ глыбки
+	кислая фосфатаза	+

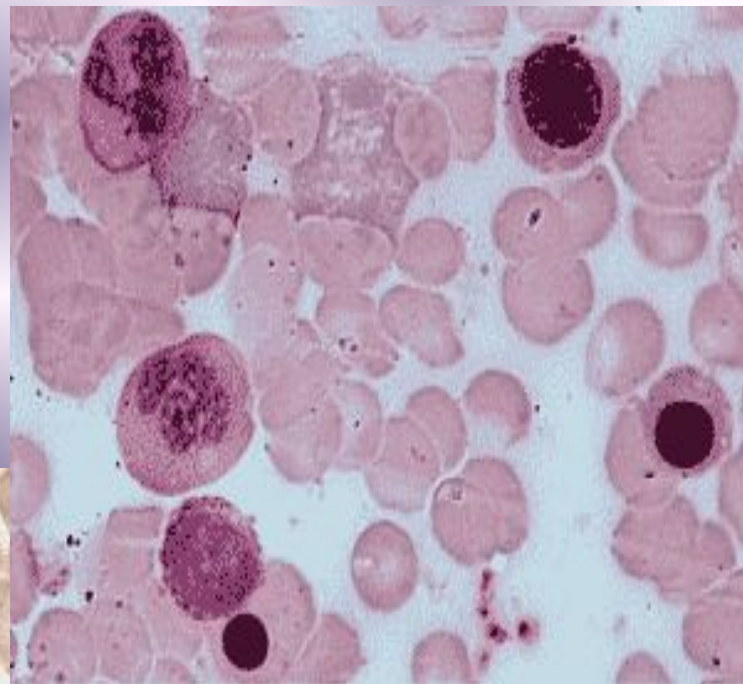
Реакция на миелопероксидазу.



Реакция на липиды



Реакция на гликоген
(диффузная – в нейтрофилах,
гранулярная – в лимфоците)



Диагностика хронических лейкозов

Нет необходимости в проведении цитохимических реакций, т.к. существуют **морфологические различия:**

- появление клеток Боткина-Гумпрехта при хроническом лимфолейкозе
- наличие всех созревающих клеток миелоидного ростка, базофилия, эозинофилия при хроническом миелолейкозе

Некоторые различия между острыми и хроническими лейкозами

Критерий	Острый лейкоз	Хронический лейкоз
Возрастная группа	Чаще у детей и подростков	Чаще в возрасте старше 40 лет
Соотношение полов	М:Ж = 2:1	М:Ж = 1:1
Латентный период	От недель до месяцев	От нескольких месяцев до нескольких лет
Основные синдромы	Гемическая гипоксия, лихорадка, инфекции, геморрагический синдром, нейролейкемия	Неясная симптоматика, потеря веса, синдром «плюс-ткани». Может быть гипоксия, анемический синдромы

Критерий	Острый лейкоз	Хронический лейкоз
Органомегалия	Печень, селезенка, л/у увеличены в 70-80% случаев, степень увеличения средняя	При ХМЛ –умеренная/ значительная спленомегалия. Значительное увеличение л/у при ХЛЛ
Картина крови	Общее кол-во L умеренно увеличено ($15-30 \times 10^9/\text{л}$). На «бласты» приходится от 10 до 90%. Анемия, тромбоцитопения.	Общее количество L сильно увеличено ($150-250 \times 10^9/\text{л}$). Созревающие и зрелые клетки – до 90%. Анемия, тромбоцитопения

Костный мозг	Угнетение эритроидных, миелоидных и мегакариоцитарных клеток, инфильтрация аномальными лейкозными бластными клетками	При ХМЛ возрастает содержание миелоидных клеток, особенно миелоцитов, метамиелоцитов, нейтрофилов. При ХЛЛ – инфильтрация зрелыми малыми лимфоцитами
Течение и прогноз	При отсутствии лечения летальный исход - через несколько недель	Без лечения при ХМЛ продолжительность жизни 18-24 мес., при ХЛЛ – до 15-20 лет
Ответ на лечение	Ремиссия в 60-90% случаев	Методы лечения ХМЛ неудовлетворительны, при ХЛЛ отдаленный прогноз всегда неблагоприятен

Острый миелобластный лейкоз

- Наиболее частый лейкоз взрослых (20-45 лет)
- Начинается с гематологических проявлений:
 - метапластическая анемия
 - тромбоцитопения → геморрагический диатез
 - лейкопения → вторичный иммунодефицит
- Малая выраженность внекостномозговой пролиферации
 - увеличение лимфоузлов, селезенки, печени, инфильтрация почек, кожи – поздний этап процесса
- Частота полных ремиссий: 30-50%

Острый лимфобластный лейкоз

- Наиболее часто встречается у детей – 80%
- Характерно увеличение лимфоузлов, селезенки
- Симптоматика зависит от локализации увеличенных лимфоузлов
 - л/у средостения → кашель, одышка
 - мезентериальные л/у → абдоминальный синдром и т.д.
- Важный клинический признак – оссалгии (чаще в голенях)
- Сопутствуют метапластическая анемия, тромбоцитопения
- У детей возможна длительная ремиссия на месяцы и годы (при специфическом лечении)

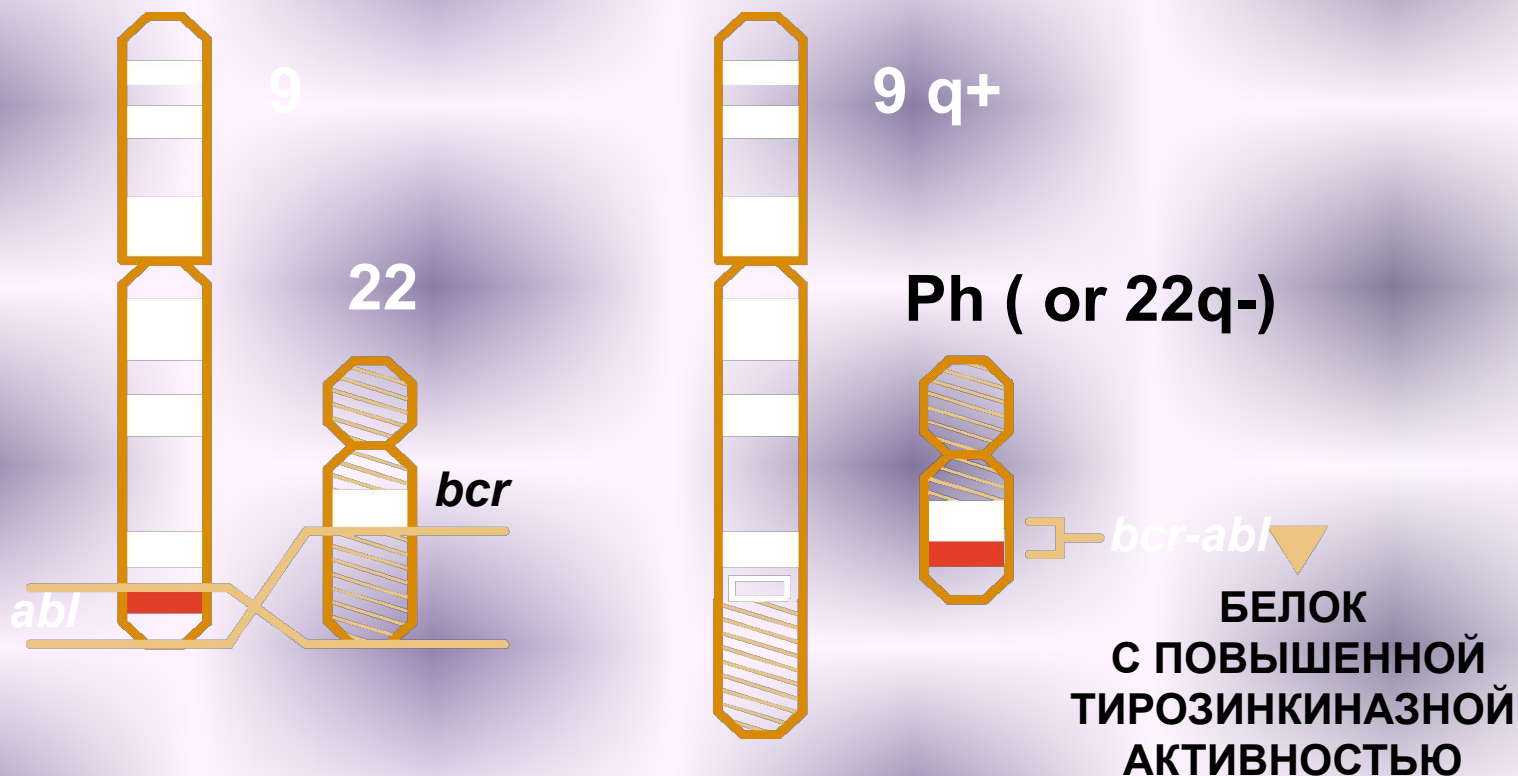
Промиелоцитарный лейкоз

- Отличается резкой **злокачественностью** течения
- Патологические клетки обладают **морфологическими особенностями**:
 - клетки полиморфны, имеют цитоплазматические выросты, напоминающие псевдоподии
 - цитоплазма заполнена зернистостью
 - гранулы содержат кислые сульфатированные мукополисахариды
- Выраженный **геморрагический синдром**:
 - некомпенсированные кровотечения из ЖКТ
 - кровоизлияния в мозг
 - гипофибриногенемия (в связи с коагулопатией потребления)
- Быстрота течения около 1-1,5 месяцев

Хронический миелолейкоз

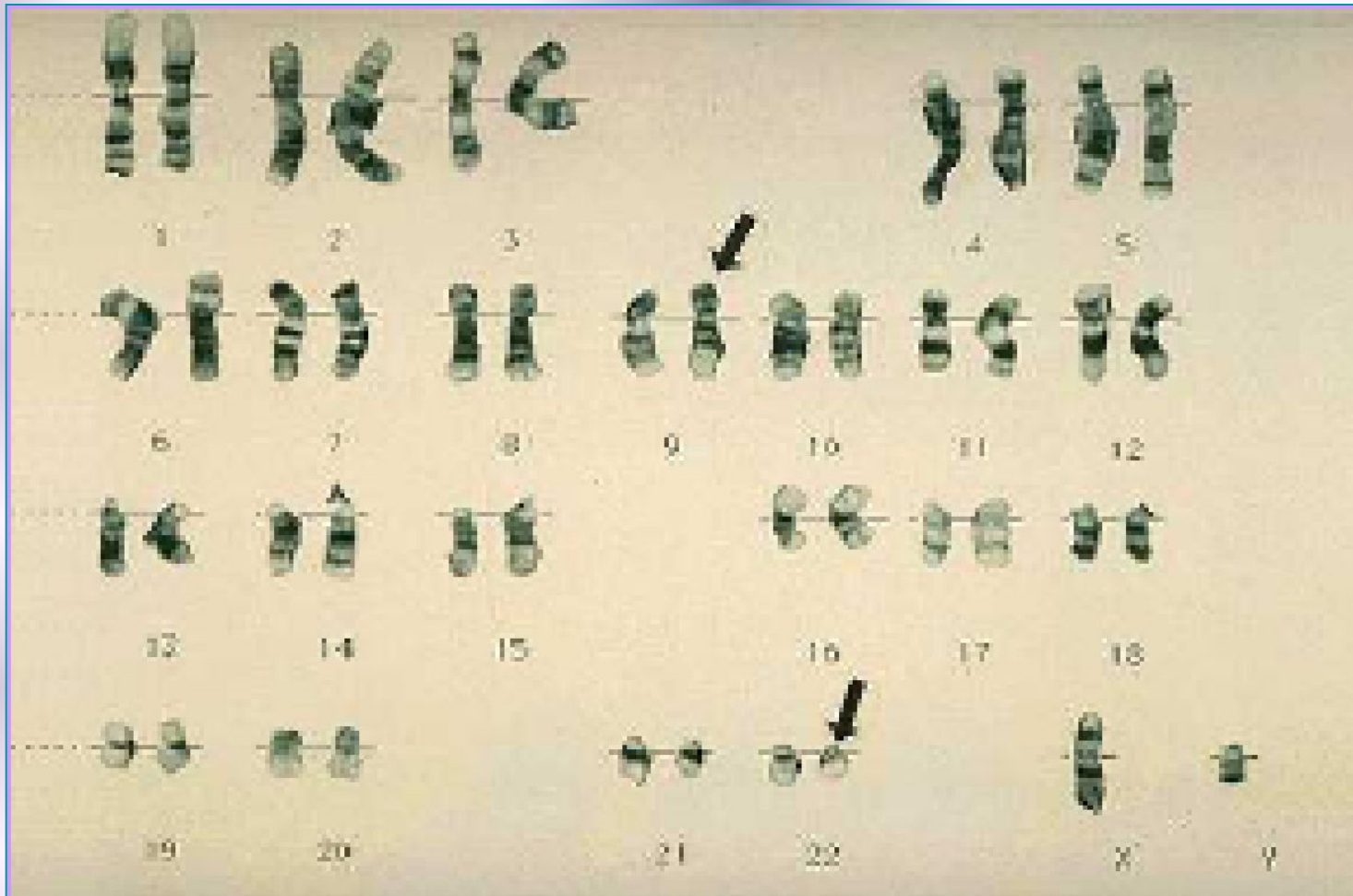
- Опухолевые клетки сохраняют способность дифференцироваться до зрелых форм
- Субстрат опухоли – преимущественно **гранулоциты** (в основном – нейтрофилы)
- В опухолевых клетках КМ **22 пара** хромосомы имеет хромосому с укороченным длинным плечом (**делеция**)
- В клинической картине наиболее характерны гепатоспленомелия, интоксикация, нарушение реологических свойств крови

Филадельфийская хромосома (Ph): t(9;22)



p210 *bcr-abl*

CML

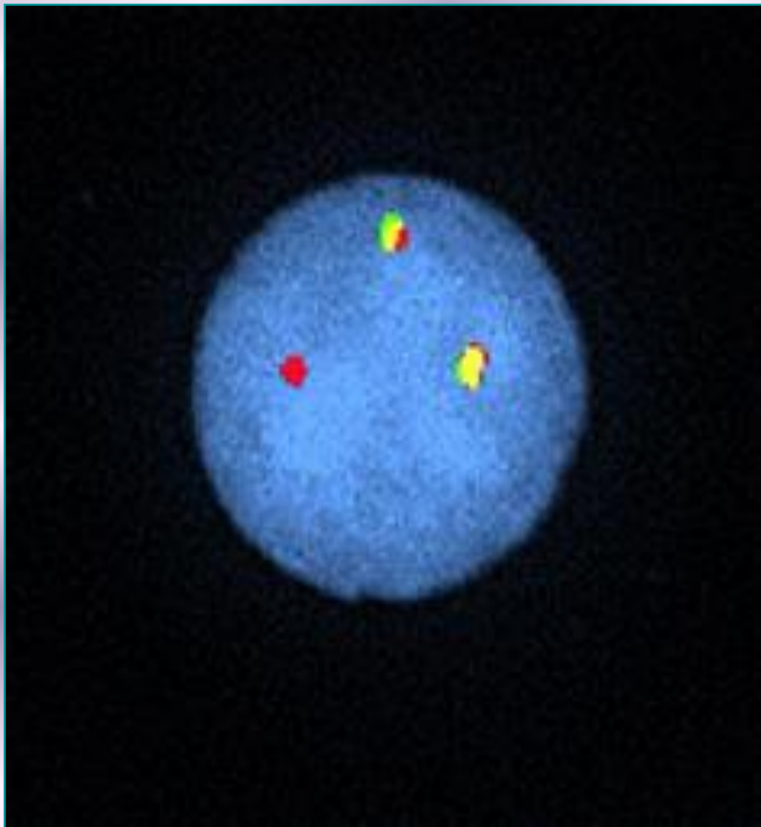


**Филадельфийская хромосома
t(9;22) транслокация**

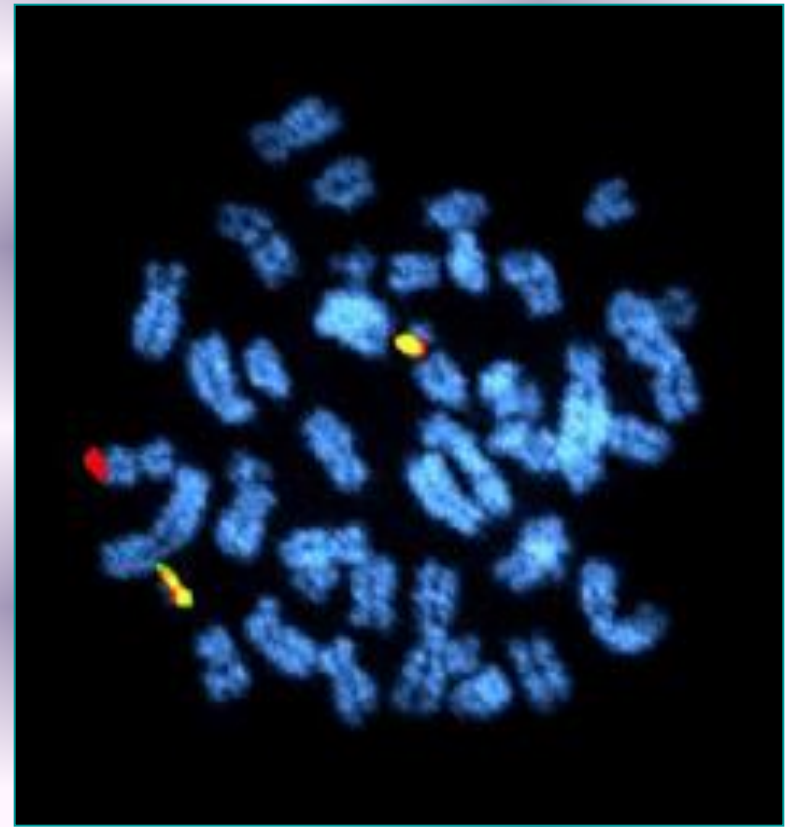
Молекулярные методы выявления Рh хромосомы

Флюоресценция в локусах гибридизации

Интерфаза



Метафаза



Гематологическая картина при хроническом миелолейкозе

- В крови присутствуют молодые клетки нейтрофильного ряда (п/я, метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты)
- Увеличение базофилов и эозинофилов – «базофильно-эозинофильные ассоциации»
- Тромбоцитоз в первой фазе сменяется в дальнейшем тромбоцитопенией
- Бластный криз (возникает в 70% случаев)
- Бластный криз нередко сопровождается миелемией
- В терминальной стадии кроветворение выходит за пределы КМ образование инфильтратов

Хронический лимфолейкоз

- Субстрат опухоли – морфологически зрелые **лимфоциты**
- Опухоль представлена **В** и **Т**-клетками (содержание В-лимфоцитов – 80-98%, Т-лимфоцитов – 3-9%)
- Появление **клеток-теней** Боткина-Гумпрехта
- Отсутствует опухолевая прогрессия на протяжении значительного периода болезни
- Клинически значимы увеличение лимфоузлов, селезенки, печени, лимфоцитарная пролиферация в **КМ**
- Как правило, **доброкачественное течение**. Может озлокачиваться (бластный криз, трансформация в саркому)
- Частые наследственные формы болезни

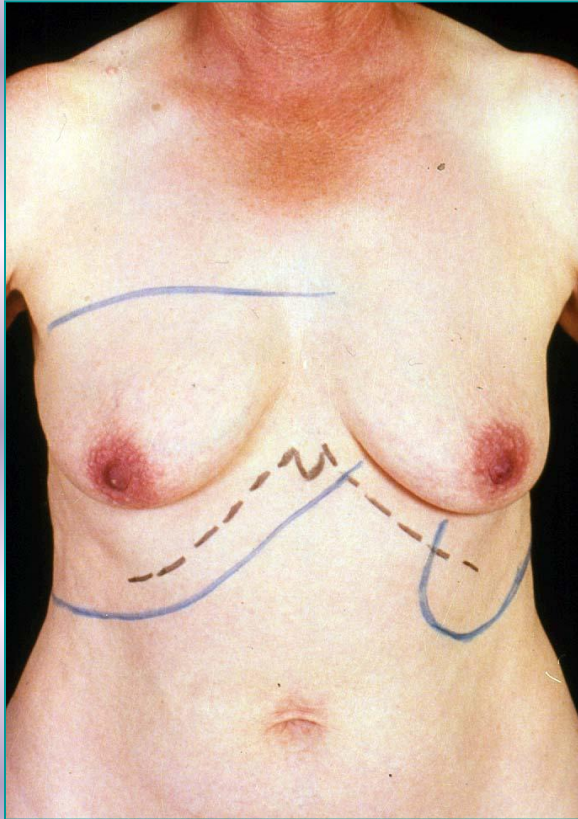
Истинная полицитемия (болезнь Вакеза)

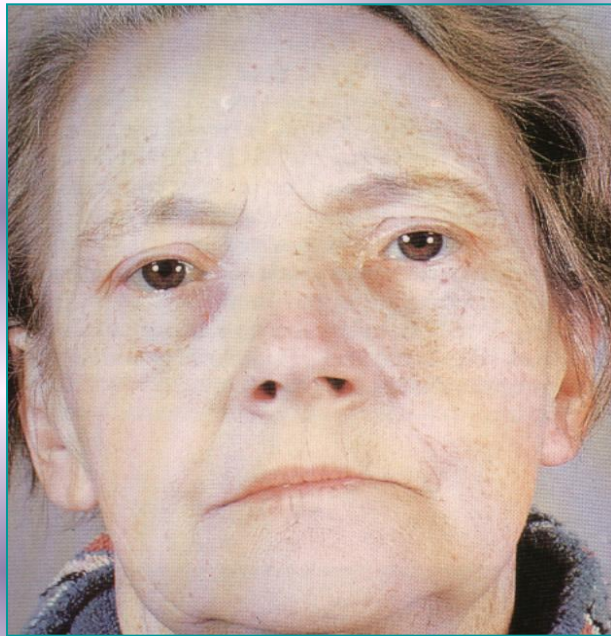
- Доброкачественная опухоль
- Развивается из клетки-предшественницы миелопоэза (в результате нарушения апоптоза)
- Субстрат опухоли – **зрелые** элементы **Er**, нередко **гранулоциты** и **Tr**
- Клетки опухолевого клона сохраняют свойства и морфологические особенности, присущие здоровым клеткам данного вида
- Клиническая картина:
 - АГ (вследствие увеличения вязкости крови, гиперволемии; не поддается гипотензивной терапии)
 - Тромботический синдром
 - Плетора

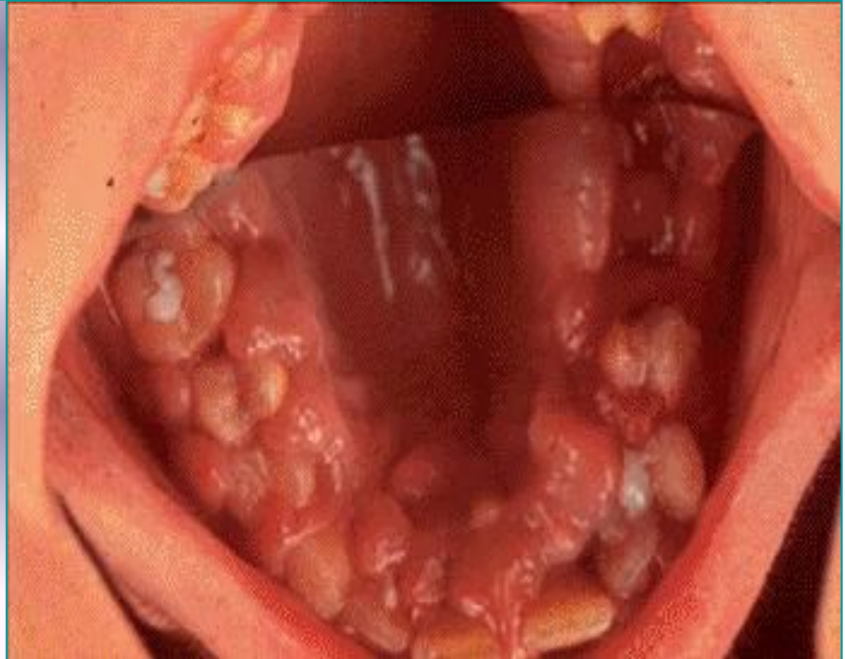
Pletora vera



Типовые клинические и гематологические признаки лейкозов







1. Лейкопении. Этиология, патогенез, виды.
2. Основные этиопатогенетические отличия острых и хронических лейкозов.
3. Мононуклеарные лейкоцитозы. Этиология, патогенез, виды.