

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Доцент кафедры внутренних
болезней и фтизиатрии
А.В.Лебедева

Терминология

- **ГЕМОБЛАСТОЗЫ** - опухоли, возникающие из кроветворных клеток
- **ЛЕЙКОЗ** – опухолевое заболевание системы крови, при котором опухоль первично поражает костный мозг
- **ГЕМАТОСАРКОМА** – опухолевое заболевание, при котором клетки опухоли первоначально локализуются вне костного мозга
- **ЛИМФОЦИТОМА** – опухоли из зрелых лимфоцитов с различной первичной локализацией

ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

- До конца не известна и не может быть сведена к какому-либо одному причинному фактору
- Наиболее хорошо известна причастность следующих факторов:

ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

- **Ионизирующая радиация**
- **Химические мутагены**
- **Вирусная инфекция**
- **Наследственность**

Ионизирующая радиация

- Увеличение частоты возникновения лейкозов на территориях подвергшихся воздействию радиации (Хиросима, Нагасаки, Чернобыль)
- Доказано прямое участие радиации в повреждении хромосом и развитии опухоли

Химические вещества

- Доказано влияние бензола на повышение частоты лейкозов (1967,1977 гг.)
- Длительная терапия цитостатиками
- Применение некоторых антибиотиков (левомицетин), НПВС

Вирусная инфекция

- Существует большой экспериментальный материал по участию вирусов в развитии лейкозов
- Четких доказательств вирусной природы заболевания у человека нет
- Доказано участие вируса Эпштейн-Барр в развитии лимфомы Беркита

Генетические факторы

- Могут быть повторяющиеся случаи в одной семье
- Более частое развитие лейкозов у больных с хромосомными болезнями
- Обнаружение различных хромосомных аномалий в клетках опухоли

Наиболее частые аномалии хромосом при острых лейкозах

хромосомная аномалия

- t(8;21)
- t(15;17)
- inv(16)
- t(9;22)
- t(6;9)
- t(9;11)
- t(8;16)
- inv(3)
- -7/7q-
- 5q-
- t(3;5)
- t(9;22)

вариант острого лейкоза

- M2
- M3
- M1,M2
- M1,M2
- M2,M4
- M4,M5
- M5
- M1,M2,M4,M7
- M1,M2,M3,M4,M5
- M1,M2,M3,M4
- M2,M6
- ОБЩИЙ ВАРИАНТ ОЛЛ

ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗОВ

- В основе – **клоновая** теория
- Ранняя диссеминация клеток – раннее метастазирование
- Угнетение нормальных ростков кроветворения
- Подчинение опухоли законам «**опухолевой прогрессии**»

Клоновая теория

- Клетки опухоли – это клон, копии одной мутировавшей клетки, несущие в себе эту мутацию
- Клетки клона вытесняют здоровые ростки кроветворения, нарушают нормальные функции здоровых клеток крови
- Развитие клона подчиняется законам ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

Опухолевая прогрессия

- Качественные и количественные изменения в поведении и морфологии опухолевых клеток, возникающие в результате изменчивости их генетического аппарата, приводящие к прогрессированию опухоли

Основные закономерности опухолевой прогрессии

- Гемобластозы проходят 2 стадии: моноклоновую и поликлоновую
- Закономерна смена дифференцированных клеток недифференцированными в терминальной стадии
- Угнетение нормального кроветворения
- Потеря чувствительности к химиопрепаратам в терминальной стадии

■ **ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ** – субстратом являются бластные клетки

■ **ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ** – опухоль состоит из созревающих и зрелых клеток

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ МИЕЛОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

**КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ (2008) учитывает
цитогенетические и молекулярно-
генетические особенности клеток
опухоли**

- ОМЛ с устойчивыми генетическими аномалиями
- ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией
- ОМЛ, по-другому не специфицированный
- Миелоидная саркома
- Миелоидная опухоль, связанная с синдромом Дауна
- ОЛ неясной линии дифференцировки

КЛАССИФИКАЦИЯ (FAB)

- M0 – недифференцированный
- M1 – миелобластный без созревания
- M2 – миелобластный с созреванием
- M3 - промиелоцитарный
- M4 - миеломонобластный
- M5 - монобластный
- M6 - эритромиелоз
- M7 - мегакариобластный

классификация

- ОЛЛ В-клеточной линии
- ОЛЛ Т-клеточной линии
- Недифференцированный (ни Т ни В)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острый лейкоз (ОЛ)

ОЛ – опухоль кроветворной системы, развившаяся из клеток-предшественниц лимфо – или миелопоэза, которые утратили способность к дальнейшей дифференцировке

Основные клинические синдромы ОЛ

Анемический

Инфекционно-токсический

Геморрагический

Лимфопролиферативный

Анализ крови

Анемия, гиперлейкоцитоз, (реже лейкопения), тромбоцитопения; в лейкоцитарной формуле бласты. *Hiatus leucemicus*

Исследование костного мозга

Бластная трансформация костного мозга

- « Трудно представить себе состояние, которое не могло бы быть в начале острого лейкоза: ОРВИ, ангина, пневмония, менингит, упорный радикулит, лимфоаденопатия, боли в костях, лихорадка, артралгии – все это может быть в начале заболевания»

Академик А.И.Воробьев

Внекостномозговые проявления

- Нейролейкемия
- Поражение печени
- Лейкемиды кожи
- Поражение яичек
- Инфильтрация десен
- Поражение почек
- Поражение миокарда
- пневмонит

нейролейкемия

- Чаще наблюдается при острых лимфобластных лейкозах
- Наиболее часто – поражение мозговых оболочек с появлением менингеальных симптомов
- Реже – очаговая симптоматика (опухоль мозга)
- Возможно изолированное поражение ЧМН

Поражение внутренних органов

- Увеличение печени, признаки печеночной недостаточности
- Лейкемиды кожи и слизистых
- Поражение яичек (чаще при ОЛЛ)
- Очаговое или диффузное поражение почек с развитием почечной недостаточности
- Инфильтрация миокарда с клиникой сердечной недостаточности, аритмий
- Пневмониты – кашель, одышка, инфильтрация на рентгенограммах

ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ФОРМ

- Миелобластный и миеломонобластный – лихорадка, некротическая ангина
- Промиелоцитарный – геморрагический синдром
- Монобластный – лихорадка, некротические процессы
- Эритромиелоз – анемия
- Лимфобластный – лимфоаденопатия, спленомегалия

Стадии острого лейкоза

- Начальная – обычно определяется ретроспективно
- Развернутая – угнетение нормального кроветворения, высокий бластоз костного мозга
- Терминальная – нарастание симптомов, неэффективность терапии

СТАДИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

- **Клинико-лабораторная ремиссия** – общее состояние удовлетворительное, нет внекостномозговых проявлений, количество бластов в костном мозге не превышает 5%
- **Цитогенетическая ремиссия** – исходные аномалии кариотипа клеток не выявляются
- **Молекулярная ремиссия** – отсутствие молекулярных маркеров острого лейкоза
- **Выздоровление** – полная ремиссия в течение 5 лет
- **Рецидив** – повышение содержания бластов в костном мозге выше 5%, внекостномозговые проявления
- **Ранний рецидив** – появление изменений в течение 1 года с момента ремиссии
- **Поздний рецидив** – появление изменений через год и более после наступления ремиссии

ДИАГНОСТИКА

- ДИАГНОЗ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА
МОЖЕТ БЫТЬ УСТАНОВЛЕН
ТОЛЬКО **МОРФОЛОГИЧЕСКИ** !

Основные методы диагностики

- Развернутый анализ крови
- Стернальная пункция (Миелограмма)
- Трепанобиопсия (дополнительно при «сухом мазке» костного мозга)
- Иммунофенотипирование
- Цитогенетическое исследование бластов
- Люмбальная пункция

Дополнительные методы

- Биохимический анализ крови
- Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ
- HLA-типирование
- Рентгенограмма грудной клетки
- ЭКГ
- ЭХОКГ

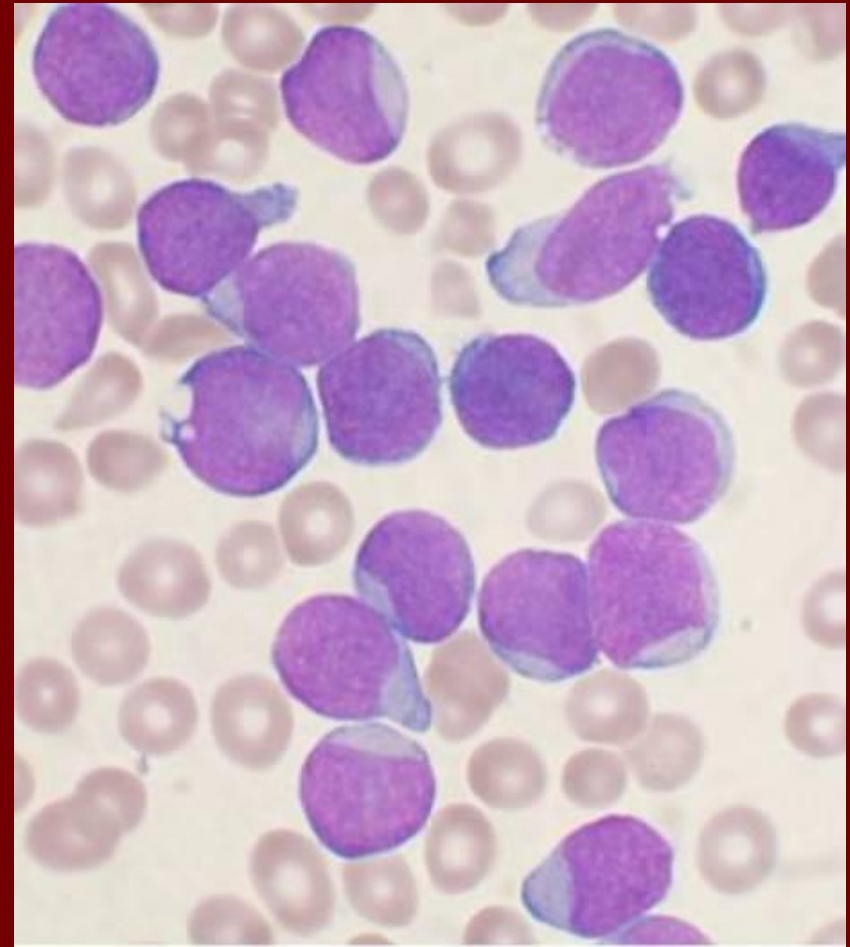
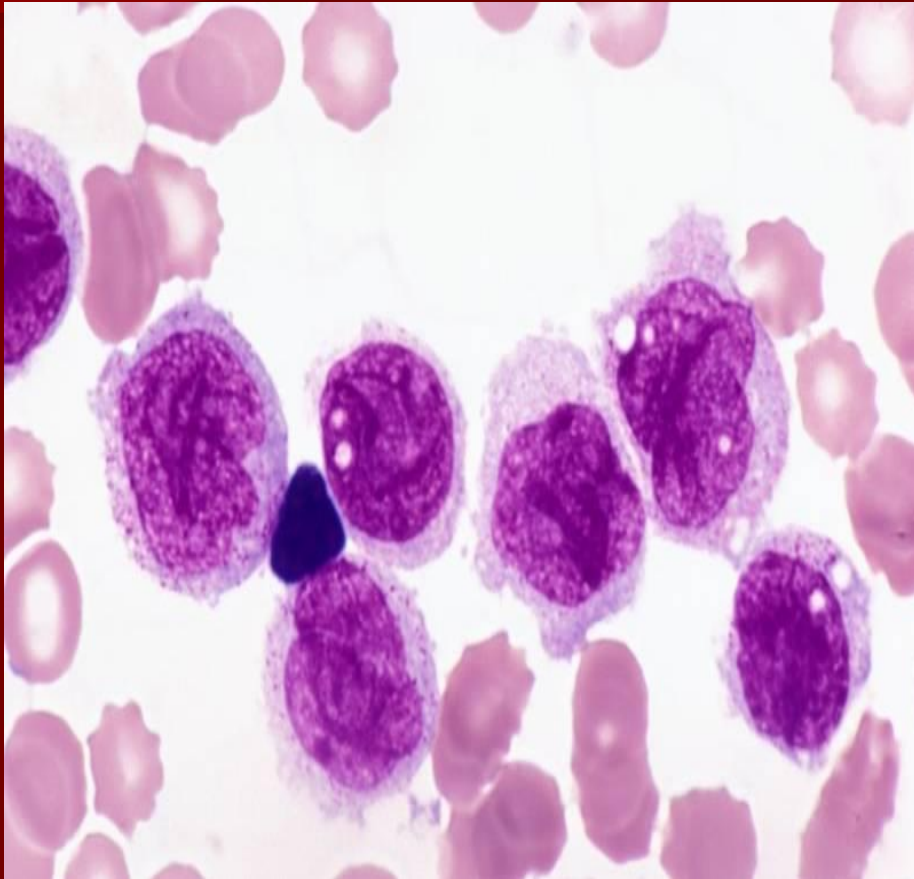
Анализ крови

- Лейкемическая форма лейкоза – наличие бластов в периферической крови (**ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ ПРОВАЛ**)
- Алейкемическая форма – бластов в периферической крови нет, выявляется панцитопения

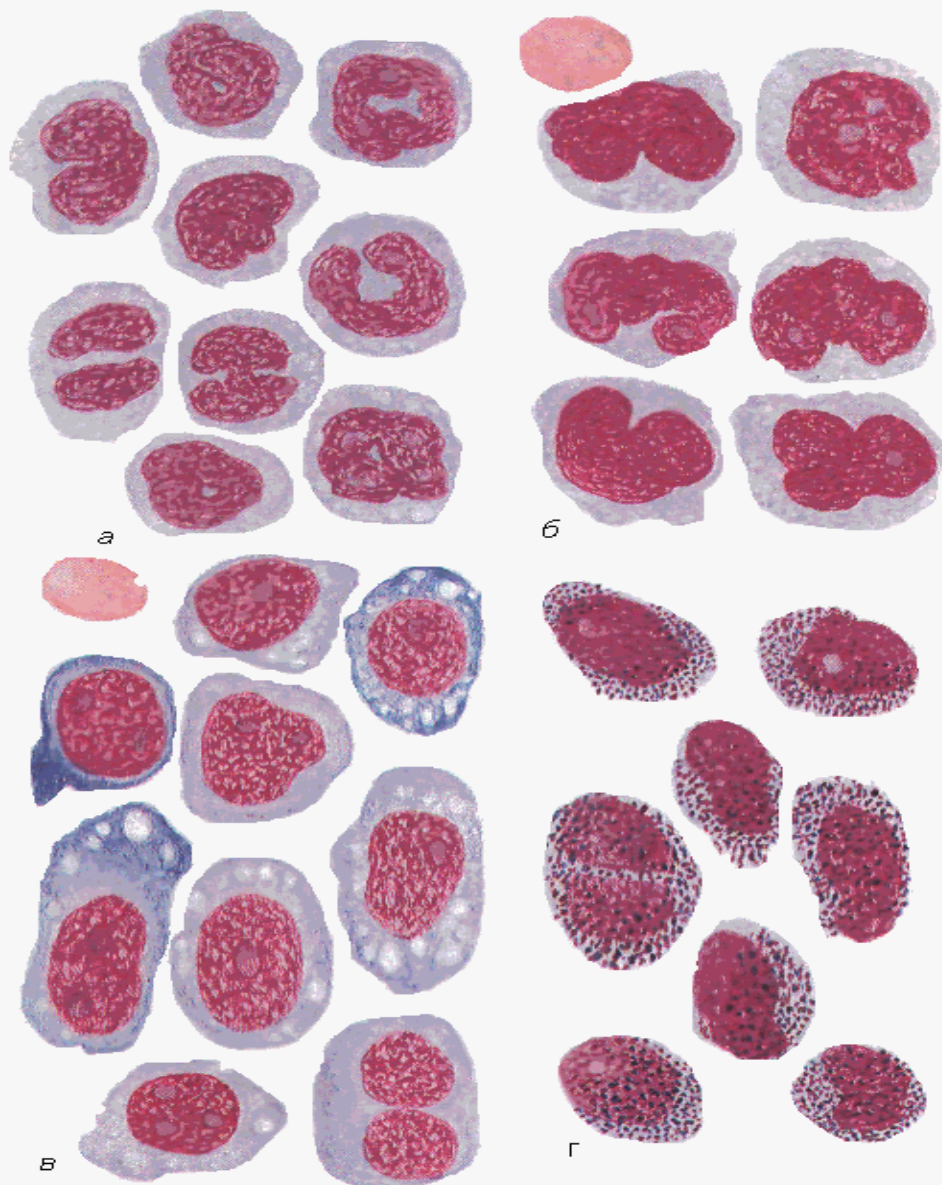
МИЕЛОГРАММА

- ВЫСОКИЙ ПРОЦЕНТ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК
- ДЛЯ ДОСТОВЕРНОГО ДИАГНОЗА ДОСТАТОЧНО 20% И БОЛЕЕ (при низком проценте бластов – повторное исследование через 7 дней)
- УГНЕТЕНИЕ НОРМАЛЬНЫХ РОСТКОВ

Морфология острых лейкозов



■ MORFOЛОГИЯ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК



Другие варианты клеток острого лейкоза.

*а-миеломонобластный лейкоз;
б-недифференцируемый вариант;
в-плазмноклеточный лейкоз;
г-промиелоцитарный лейкоз.*

ЦИТОХИМИЯ

Острый лейкоз (ОЛ) - 2

Дифференциальный диагноз форм ОЛ по данным цитохимического исследования

Формы острого лейкоза	пероксидаза	липаза	PAS-реакция	Кисл. м-ды
Лимфобластный-ОЛЛ	-	-	+	-
Миелобластный-ОМЛ	+	+	+	-
Монобластный-ОМнЛ	+	+	+	-
Миеломонобластный	+	+	+	-
Промиелоцитарный	+	+	+	+
Эритромиелоз	-	-	+	-
Недифференцируемый	-	-	+	-

Иммунофенотипирование цели

- Подтверждение диагноза
- Установление диагноза при недифференцированных формах
- Характеристика иммунофенотипа в начале заболевания для подтверждения контроля в период ремиссии

Методы диагностики

- Цитогенетика бластов (определение хромосомных аномалий клеток для определения тактики лечения и контроля ремиссии)
- Молекулярная цитогенетика
- Молекулярная генетика
- Биобанкинг (сохранение генетического материала клеток для определения прогноза и тактики ведения больных)

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Эрадикация опухоли
- Профилактика и лечение осложнений
- Поддержание нормального кроветворения

Основные этапы терапии

- Индукция ремиссии
- Консолидация ремиссии
- Поддерживающая терапия
- Лечение рецидивов

Эрадикация опухоли

ИНДУКЦИЯ И КОНСОЛИДАЦИЯ ремиссии

- Полихимиотерапия по стандартным схемам (протоколам)

« 7 + 3 » при миелобластных лейкозах
цитарабин + даунорубин
(7 дней) (3 дня)

1-2 курса – индукция ремиссии (55-65% после 1 курса, 65-75% - после 2-х курсов)

Консолидация ремиссии – терапия высокими дозами цитарабина (или 2 курса «7+3»)

«Терапия сопровождения»

- **Профилактика инфекций:**
 - абактериальные условия (боксы)
 - деконтаминация кишечника
 - лечение очагов хронической инфекции
 - раннее назначение антибиотиков
 - последних поколений

«Терапия сопровождения»

- Профилактика геморрагических осложнений:

переливание тромбоцитарной массы
гемостатические средства

- Профилактика и лечение анемии:
переливание эритроцитарной массы

Поддерживающая терапия

- Проведение курсов химиотерапии в течение 1 года

4 курса начальной терапии +

6 курсов поддерживающей терапии

Или в течение 2 лет

4 курса начальной терапии +

9-12 курсов поддерживающей терапии

Трансплантация костного мозга

- После проведения курсов индукции и консолидации ремиссии

ПРОГНОЗ

- Всегда серьёзен!
- Ремиссия 74-79% при современной химиотерапии,
5-летняя выживаемость 35-50% (до 60 лет)
- Неблагоприятный прогноз:
 - Возраст старше 60 лет
 - Высокий лейкоцитоз (более 100 Г/л)
 - Поздняя диагностика
 - Поздний ответ на курсы индукции ремиссии

Агранулоцитозы

ЧТО ТАКОЕ АГРАНУЛОЦИТОЗ?

- **АГРАНУЛОЦИТОЗ** - клинико-гематологический синдром, описанный впервые в 1922 году Шульцом
- Характеризуется полным или практически полным исчезновением нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови и инфекционными осложнениями (**общее количество лейкоцитов менее 1 Г/л, количество нейтрофилов менее 0,75 Г/л**)
- Смертность составляет от 3 до 36%. Частота встречаемости 1 на 1200 человек.

ЭТИОЛОГИЯ

медикаменты (60%)

- пиразолоновый ряд ненаркотических анальгетиков
- сульфаниламиды и антибиотики
- противотуберкулезные препараты
- снотворные
- транквилизаторы
- вакцины
- цитостатики

химические вещества (бензин, бензол, алкоголь)

вирусные инфекции (гепатиты, грипп, инфекционный мононуклеоз)

идиопатический (нет явной причины)

Виды агранулоцитозов

- МИЕЛОТОКСИЧЕСКИЕ (вследствие воздействия цитостатических препаратов, ионизирующего излучения, когда оказывается прямое действие на клетки гранулопоэза, и на стволовую клетку предшественницу гранулопоэза)
- ИММУННЫЕ
симптоматические,
приобретенные (гаптеновые)

ФОРМЫ АГРАНУЛОЦИТОЗА

- **острейший, молниеносный**
- **острый**
- **подострый**
- **рецидивирующий**
- **циклический**

Клинические проявления

- некротическая ангина, стоматит
- поражение кишечника
(некротическая энтеропатия,
ишемический энтерит, язвенно-
некротический энтерит,
геморрагический энтерит)
- поражение органов дыхания
- поражение сердечно-сосудистой
системы
- поражение почек
- токсический гепатит

Принципы лечения

- **стерильные условия**
- **деконтаминация кишечника**
- **антибиотики широкого спектра действия**
- **стимуляторы гранулоцитопоза**

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, но всегда имеющие реактивный характер и не трансформирующиеся в ту опухоль, на которую они похожи

Механизмы развития

- **Выход в кровь незрелых клеточных элементов**
- **Повышенная продукция клеток крови**
- **Ограничение выхода клеток в ткани**
- **Сочетание различных механизмов**

Виды лейкомоидных реакций

- Гранулоцитарные
- Эозинофильные
- Эритроцитозы
- Моноцитарные
- Лимфатические
- Миелемия
- Изменения белковых фракций крови
- Реакции костного мозга

ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Реактивные эритроцитозы, вызванные недостатком O₂ в тканях:

- Врожденные и приобретенные пороки сердца
- Легочное сердце
- Эмфизема легких
- Пребывание на значительных высотах

Реактивные эритроцитозы, вызванные повышенным образованием эритропоэтинов:

- Поликистоз почек
- Новообразования печени и почек
- Болезнь и синдром Кушинга
- Лечение стероидами

РЕАКЦИИ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО ТИПА

Инфекции

- - бактериальные
- - вирусные
- - грибковые
- - паразитарные

Злокачественные новообразования (рак бронхов, поджелудочной железы, желудка)

Гемолитические анемии

Травмы тканей

Инфаркт миокарда, инфаркт легкого

Некротические состояния

Состояния после кровотечения

Метаболические заболевания (уремия, диабетический кетоацидоз, подагра, эклампсия беременных)

Лекарственные препараты: кортикостероиды, адреналин, литий

ЭОЗИНОФИЛИИ

- Аллергические заболевания
- Бронхиальная астма
- Сенная лихорадка
- Чешуйчатый лишай, экзема
- Паразитарные заболевания
- Инфекционные заболевания (скарлатина)
- Период выздоровления после инфекционных заболеваний
- Лекарства: антибиотики (пенициллин, стрептомицин)
- Конституциональная

МОНОЦИТАРНЫЕ РЕАКЦИИ

- Бактериальные инфекции
- Период выздоровления после острых состояний
- Заболевания, вызванные простейшими
- Воспалительные реакции
- Коллагенозы
- Болезнь Крона

ЛИМФОЦИТАРНЫЕ РЕАКЦИИ

- Вирусная инфекция (грипп)
- Острый инфекционный лимфоцитоз
- Коклюш
- Инфекционный мононуклеоз
- Острый вирусный гепатит
- Инфекции цитомегаловирусом

ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ КРОВИ

- **Хронический гепатит**
- **Хронический нефрит**
- **Гипернефрома**
- **Паразитарные инвазии**