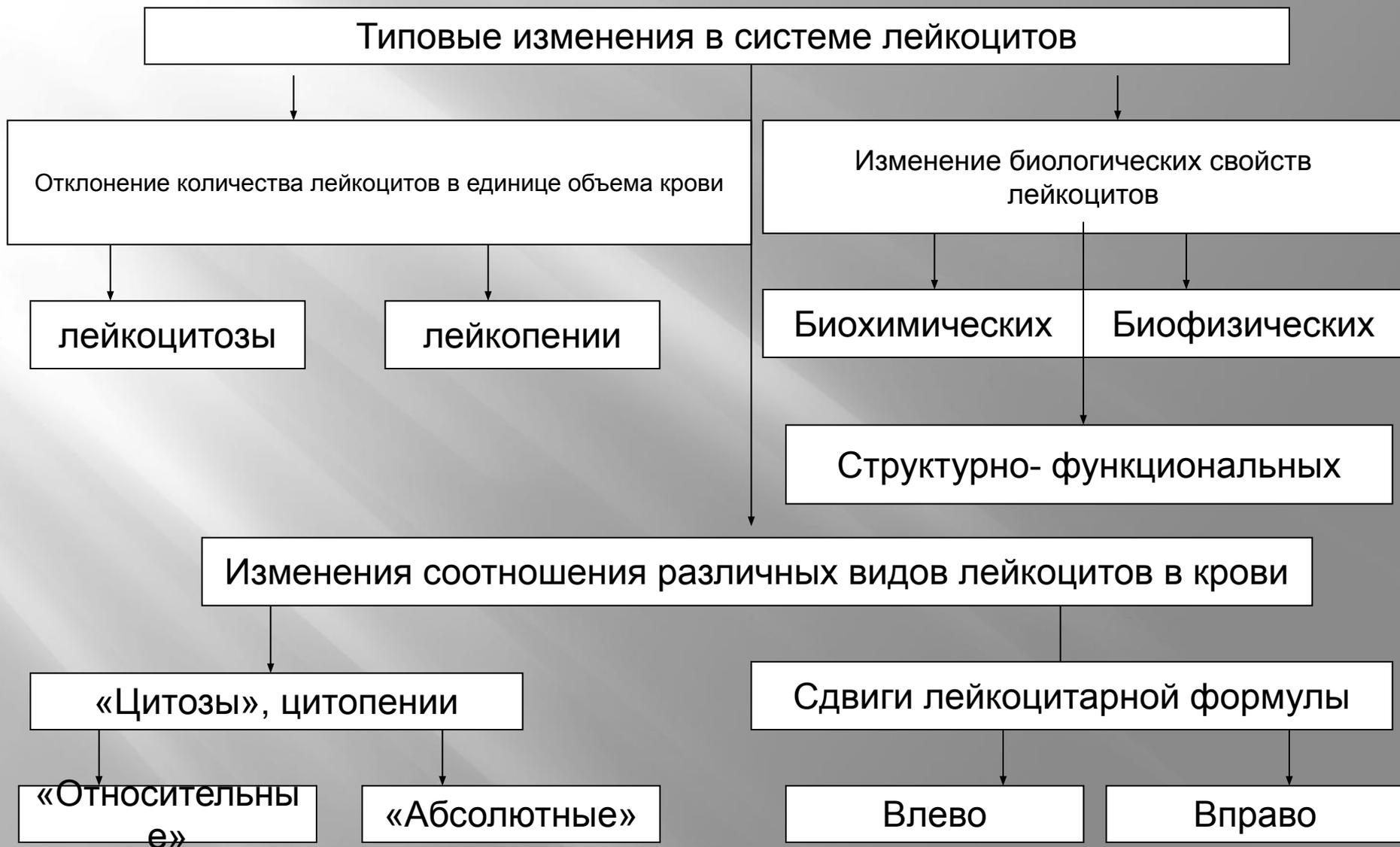


Патофизиология системы лейкоцитов



Типовые изменения в системе лейкоцитов



Типовые изменения количества лейкоцитов в единице объема крови.

- Лейкопении;
- Лейкоцитозы;

Лейкопении.

- ▣ Состояния, характеризующиеся уменьшением количества лейкоцитов в единице объема крови ниже нормы.

Различают лейкопении:

- ▣ Первичные (врожденные или наследственные);
- ▣ Вторичные (приобретенные).

Первичные лейкопении.

К ним относят:

- Болезнь Кастманна;
- Синдром Грисчелли;
- «ленивых» лейкоцитов;
- Шедьяка- Хигаси;
- Врожденная алейкия;
- Семейные нейтропении;
- Хроническая гранулематозная болезнь.

Вторичные лейкопении.

Причины вторичных лейкопений:

- Ионизирующая радиация. Химические вещества (бензол, горчичный газ), инсектициды;
- ЛС: НПВС, антиметаболиты, сульфаниламиды, барбитураты; диакарб, левамизол, тиамозол, хлорамфеникол, алкилирующие вещества, противоопухолевые антибиотики.
- Болезни иммунной аутоагрессии, генерализованные инфекции (брюшной тиф, паратиф, грипп), кахексия.

Механизмы развития лейкопений

- Нарушение или угнетение процесса формирования лейкоцитов (генетический дефект клеток лейкопоэза; расстройство механизмов нейрогуморальной регуляции лейкопоэза).
- Чрезмерное разрушение лейкоцитов в сосудистом русле или органов гемопоэза (проникающая радиация и антилейкоцитарные АТ).
- Перераспределение лейкоцитов в различных регионах сосудистого русла (шок, тяжелая и длительная мышечная работа выход большого количества лейкоцитов из сосудистого русла в ткани при массивном повреждении);
- Повышенная потеря лейкоцитов организмом (острая и хроническая кровопотери);
- Гемодилюционная лейкопения.

Проявление лейкопений

- Снижение содержания в единице объема крови лейкоцитов всех направлений дифференцировки или одного из них: лимфоцитов моноцитов. Нейтрофилов, базофилов или эозинофилов;
- Уменьшение преимущественно числа молодых форм нейтрофилов на начальных этапах развития лейкопенической реакции;
- Увеличение числа молодых форм нейтрофилов при прекращении действия причинного фактора.
- Признаки регенерации лейкоцитов. Они чаще выявляются в нейтрофилах и моноцитах.

Лейкоцитозы

- ▣ Состояние, характеризующиеся увеличением числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормы.

По генезу лейкоцитозы подразделяют:

- ▣ **Эндогенные;**
- ▣ **Экзогенные;**

Причины возникновения лейкоцитозов:

- ▣ **Физические факторы;**
- ▣ **Химические факторы;**
- ▣ **Биологические факторы;**

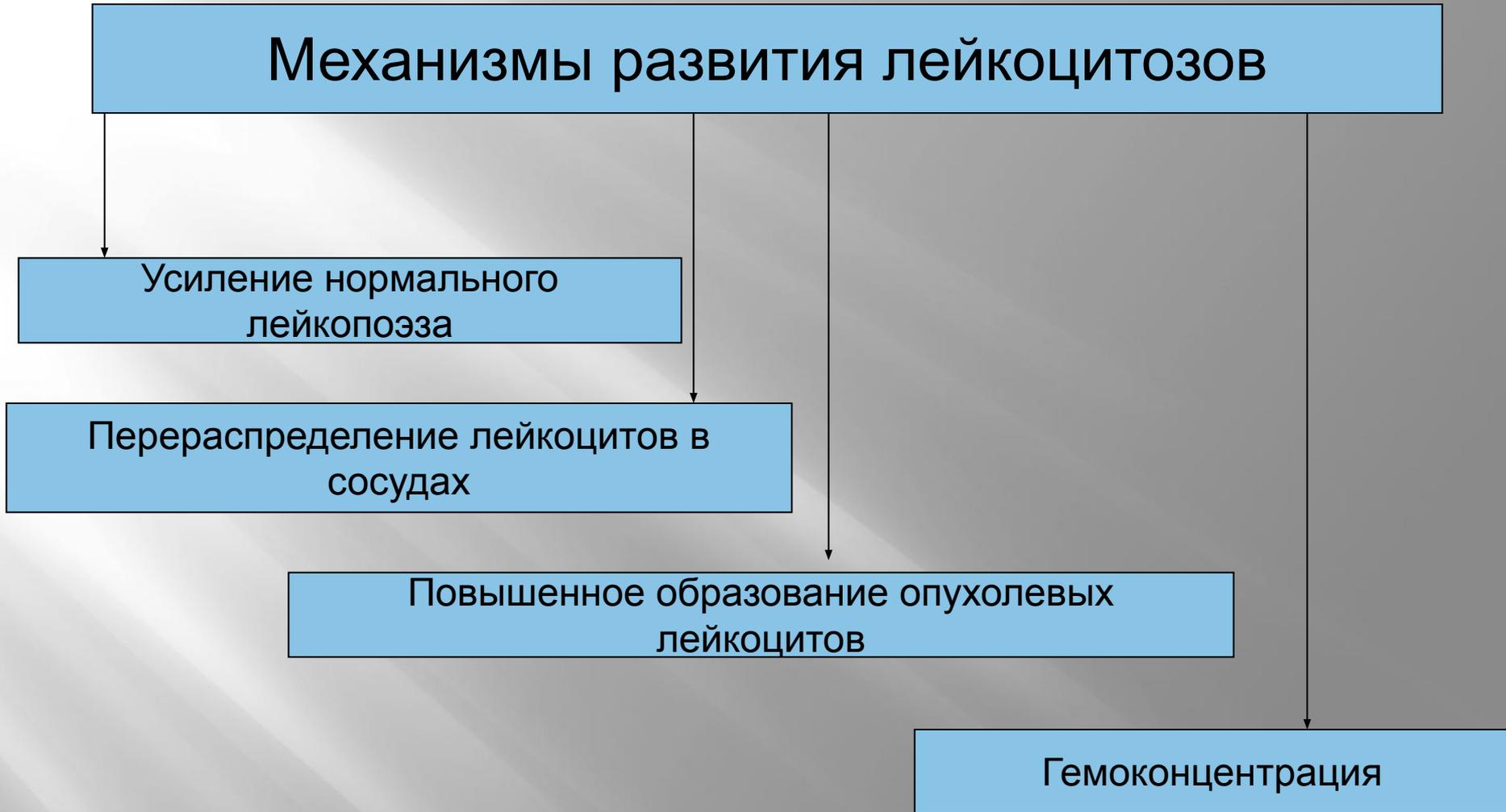
Механизмы развития лейкоцитозов

Усиление нормального
лейкопоза

Перераспределение лейкоцитов в
сосудах

Повышенное образование опухолевых
лейкоцитов

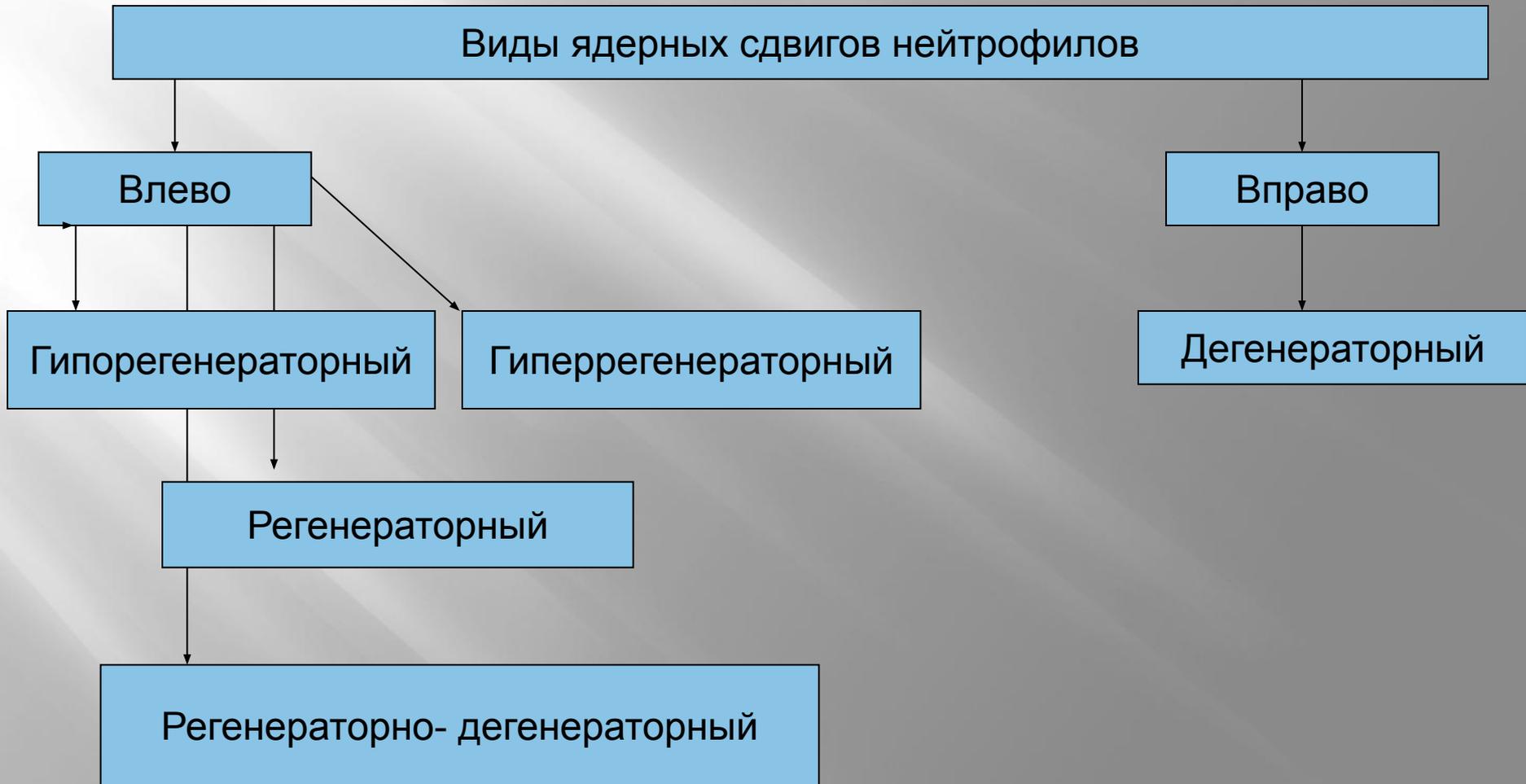
Гемоконцентрация



Проявления лейкоцитозов

- При аллергических реакциях;
- При инф., вызванных бактериями, стимулируются миелопоэз и выброс в кровь гранулоцитов, в основном нейтрофилов.
- При внедрении в организм многих вирусов и некоторые микробы происходит преимущественная стимуляция лимфопоэза и увеличение числа лимфоцитов в периферической крови.

Изменения лейкоцитарной формулы при лейкоцитозах



Изменения лейкоцитарной формулы при лейкоцитозах

- **Сдвиг влево** характеризуется увеличением количества молодых и незрелых форм нейтрофилов;
- **Сдвиг вправо** проявляется повышением числа сегментированных ядерных форм нейтрофилов и признаками дегенерациями лейкоцитов;

Виды лейкоцитозов по биологическому значению

Физиологические

Патологические

Функциональные

Защитно-приспособительные

Типовые изменения лейкоцитарной формулы

Лейкоцитарная формула- соотношение количества различных видов циркулирующих в периферической крови лейкоцитов.

Изменения лейкоцитарной формулы являются следствием увеличения или уменьшения содержания отдельных видов лейкоцитов и в связи с этим- изменения соотношения между ними.

- ▣ Увеличение сверх нормы числа отдельных видов лейкоцитов обозначают терминами нейтрофилия, базофилия, эозинофилия, лимфоцитоз, моноцитоз;
- ▣ Уменьшение ниже нормального диапазона отдельных разновидностей лейкоцитов обозначают как нейтропения, эозинопения, лимфопения, моноцитопения;

Лейкозы

- ▣ Острые лейкозы;
- ▣ Хронические лейкозы;

Острый лейкоз

- ▣ Злокачественные заболевания кроветворной системы, морфологический субстрат- бластные клетки;

Различают:

- ▣ **Острый лимфобластный лейкоз;**
- ▣ **Острый миелоидный лейкоз;**

Патогенез острого лейкоза обусловлен пролиферацией клона опухолевых клеток с характерными цитогенетическими нарушениями, угнетением нормального кроветворения, выходом бластных клеток в кровь, метастазированием их в другие кроветворные органы.

Критерии идентификации лейкозов

Наличие и характер отклонений в генотипе клеток

Изменения иммунного фенотипа клеток

Особенности клинического течения лейкоза

Наличие и количество незрелых и бластных лейкозных клеток крови

Морфологические особенности лейкозных клеток

Структурные и гистохимические отличия клеток

Острый миелоидный лейкоз(ОМЛ)

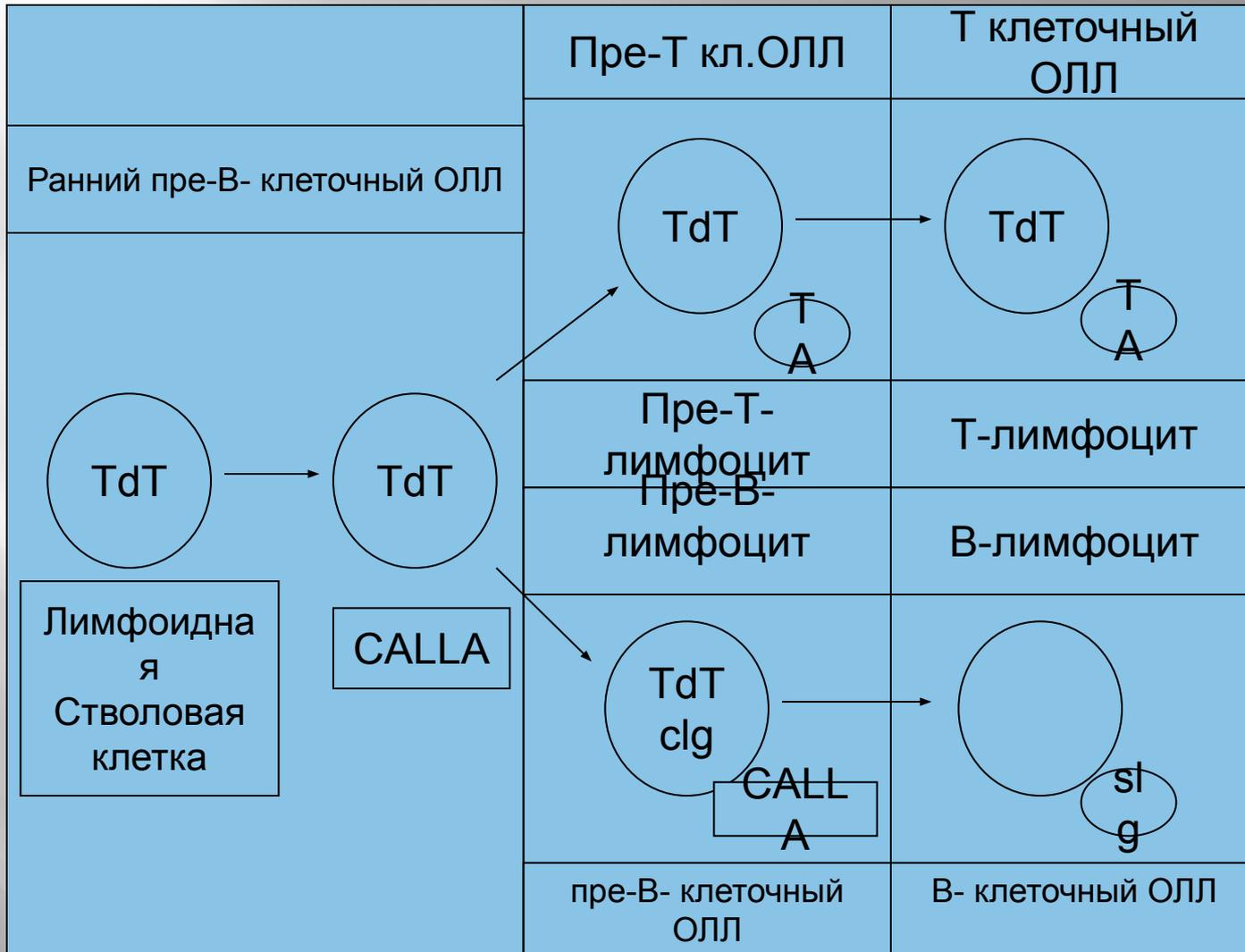
Классификация ОМЛ

- ОМЛ с t (8;21) (q22;q22)
- ОМЛ с t (15;17) (q22;q11-12)
- Острый миеломонобластный лейкоз
- ОМЛ с патологической костномозговой эозинофилией (inv(16) (p13q22)или t(16;16) (p13;q11)
- ОМЛ с 11 q 23 (MLL) дефектами
- Острый эритроидный лейкоз
- Острый мегакариоцитарный лейкоз
- Острый базофильный лейкоз
- Острый панмиелоз с миелофиброзом
- Острые бифенотипические лейкозы
- ОМЛ с мультилинейной дисплазией
- Вторичный ОМЛ

Иммунофенотипическая характеристика миелобластных лейкозов

Иммуновариант лейкоза	Доминирующий клеточный фенотип	Реже коэкспрессируемые Аг
М0 (острый малодифференцированный лейкоз)	HLA-DR+CD15+/-CD13+/- CD33+/-	Коэксперсия лимфоидных, миелоидных или эритроидных маркеров
М1(острый миелобластный лейкоз без созревания)	HLA-DR+/-CD38+/-CD11a+/- RFB-1+/-CD53+/-CD11b+/-CD15+/-CD7+/-	CD10
М2 (острый миелобластный лейкоз с созреванием)	HLA-DR+/- CD72(ИПО10)CD38+/- CD53RFB-1+/-CD11a+/-CD11b+/- CD15+/-	CD1, CD2, CD7, CD10
М3 (острый промиелобластный лейкоз)	CD53+RFB-1+/-CD11b+/-CD15+/-HLA-DR+/-THY-1-CD38-CD2-CD3-CD4-CD8-CD19-CD72-	Маркеры зрелых миелоидных клеток отсутствуют
М4 (острый миеломонобластный лейкоз)	HLA-DR+CD15+CD38+CD11b+	Аг эритробластов(3,4%)
М5(острый монобластный лейкоз)	HLA-DR+CD11b+CD15+CD38-	Аг эритробластов (15%)
М6 (острый эритромиелоз)	Гликофорин А+ Аг эритробластов +HLA-DR+/-CD38-	CD7, CD15
М7 (острый мегакариобластный лейкоз)	CD38+cd41+HLA-DR+/-CD7+/-CD4-CD8-CD11b-CD15-CD33-CD10-CD34-CD71-	

Острый лимфоидный лейкоз



Иммунологические и цитогенетические варианты ОЛЛ

Тип и частота	Фенотип	Цитогенетические нарушения
Пре- пре-В- ОЛЛ (ранний пре- пре-В: 5-10%, обычный: 40-45%)	HLA-DR, TdT+;CD34+;CD10+/-;CD19 +;clg-;slg-;CD20-/+;CD24+/-	t(12;21) в 20-25%, t (9;22), Аномалии 11q23
Пре-В ОЛЛ (20%)	HLA-DR,CD19,CD20+/-,CD 24,CD9,CD10,CD34(-), clgM, TdT+/-	t(1;19)
В-ОЛЛ (4-5%)	HLA-DR, CD19,CD20,CD22,CD24,C D10+/-?,CD34(-),TdT(-), slg	t(8;14), t (2;8), t (8;22)
Т- ОЛЛ (20-31%)	HLA-DR-/+, CD1,CD2,cCD3,CD5,CD7,C D4/CD8,CD10+/-,CD34-/+ ,C D45+/-,TdT	t (1;14) в 15-25%

Проявления лейкозов

1. Неспецифические признаки:

- Синдром недостаточности костного мозга;
- Анемический синдром;
- Снижение резистентности к инфекциям;
- Геморрагический синдром;
- Интоксикация;
- ДВС- синдром;

2. Специфические признаки:

- Болезнь костей;
- Лимфаденопатия;
- Печень и селезенка увеличены;
- Нейролейкемия;
- Лейкемиды;
- Гипертрофия тимуса;

Лабораторно и инструментальная диагностика

1. Анализ крови
2. Пункция костного мозга

1. Анализ крови

При лейкозе наблюдаются клинические симптомы и изменения в периферической крови:

- Нормохромная нормоцитарная анемия
- Нейтропения
- Абсолютный лимфоцитоз
- Тромбоцитопения
- Лейкемический «провал»-присутствие бластов, зрелых форм на фоне отсутствия зрелых форм
- Обнаружение азурофильных гранул и палочек *Ауэра*

2. Пункция костного мозга

Пункция костного мозга- основной метод исследования при лейкозах.

Его применяют с целью подтверждения диагноза и идентификации типа лейкоза.

1. **Миелограмма** (количественная характеристика всех клеточных форм костного мозга)
2. **Цитохимическое исследование-основной метод диагностики форм острых лейкозов.**(проводят с целью выявления специфических для различных бластов ферментов)
3. **Имунофенотипирование бластов**(проводят автоматизированным методом или на стекле с использованием световой микроскопии)
4. **Цитогенетическое исследование лейкозных клеток** позволяет определить хромосомные аномалии, уточнить диагноз и прогноз

Лечение острых лейкозов

Основные направления терапии:

- ▣ Специфическая химиотерапия
- ▣ Сопутствующая (сопроводительная) терапия
- ▣ Заместительная терапия
- ▣ Трансплантация стволовых кроветворных клеток или костного мозга

Методы заместительной терапии

- Трансфузия эритроцитарной массы
- Трансфузия тромбоцитарной массы или тромбоконцентрата
- Трансфузии компонентов крови совершаются всегда по жизненным показаниям
- Трансплантация стволовых клеток крови или костного мозга

Прогноз

- ✓ Острый лимфобластный лейкоз
- ✓ Острый миелобластный лейкоз
- ✓ Прогностически неблагоприятные признаки

Возможные исходы острых лейкозов:

- ✓ Смерть больного
- ✓ Ремиссия заболевания
- ✓ Выздоровление
- ✓ Рецидив заболевания

Хронические лейкозы

Классификация

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) подразделяют на:

1. В-формы
2. Т-формы

Хронический В-клеточный лимфолейкоз по А.И. Воробьёву разделяют на:

- Доброкачественную
- Прогрессирующую
- Опухолевую
- Селезёночную
- Абдоминальную
- Костномозговую
- Пролимфоцитарную
- Лимфоплазмочитарную

Стадии и клинические проявления

Лимфоцитоз

Стадия 0 ХЛЛ характеризуется лишь лимфоцитозом.

Прогноз благоприятный (ср. прод. жизни 10-12 лет)

Присоединение клинических проявлений

Стадия 1 – лимфаденопатия

Стадия 2 – спленомегалия; прогноз неблагоприятный (ср. пр. ж. 4-7 лет)

Возникновение аутоиммунной патологии

Стадия 3 – аутоиммунная гемолитическая анемия

Стадия 4 – аутоиммунная тромбоцитопения

Симптомы ухудшают прогноз (ср. пр. ж. < 18 мес.)

Формы ХЛЛ

- ▣ Доброкачественная
- ▣ Прогрессирующая
- ▣ Опухолевая
- ▣ Пролимфоцитарная

Доброкачественная форма ХЛЛ

В анализах крови выявляется очень медленное, заметное лишь на протяжении 2-3 лет нарастание лейкоцитоза. Лимфатические узлы, селезёнка могут быть нормальных размеров либо значительно увеличены; консистенция упругая; величина их с годами не меняется.

Прогрессирующая форма ХЛЛ

Начинается также, как и доброкачественная форма несмотря на сохраняющееся хорошее самочувствие, размеры лимфатических узлов и лейкоцитов нарастают. Первыми обычно увеличиваются шейные и надключичные лимфатические узлы, затем – подмышечные. Консистенция узлов мягкая. Селезёнку вначале пропальпировать не удаётся, в дальнейшем её размеры растут

Опухолевая форма ХЛЛ

Характерны очень большие, образующие плотные конгломераты лимфатические узлы, что помогает дифференцировать опухолевую форму ХЛЛ от прогрессирующей и от лимфомы из клеток мантийной зоны.

Полимфоцитарная форма ХЛЛ

В анализах крови абсолютный лимфоцитоз. В мазке крови преобладают пролимфоциты. Селезёнка обычно увеличена, лимфаденопатия умеренная .

Диагностика

- ▣ Общий анализ крови и микроскопия
- ▣ Иммунофенотипирование
- ▣ Иммунохимический анализ крови, мочи
- ▣ Пункция костного мозга
- ▣ Цитогенетический анализ опухолевых клеток
- ▣ Серологические исследования

Диагноз ХЛЛ

Диагноз ХЛЛ устанавливают на основании абсолютного лимфоцитоза за счет зрелых лейкозных клеток в мазке периферической крови.

Подтверждающие данные – инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами, увеличение селезёнки и лимфаденопатия.

Лечение

Радикальных методов терапии нет.

Специфическая химиотерапия:

- Глюкокортикоиды
- Алкилирующие химиотерапевтические средства
- Аналог пурина
- Полихимиотерапевтические схемы
- Новые методы лечения

Лучевая терапия:

Лучевая терапия – одно из основных методов лечения ХЛЛ.

- Спленэктомия
- Сопроводительная терапия

Хронический миелолейкоз

(ХМЛ) – миелобластная опухоль, развивающаяся из полипотентной клетки – предшественницы

Распространенность

ХМЛ - наиболее распространенный из всех лейкозов на него приходится 20% случаев гемобластозов у взрослых и 5% - у детей. Расовых или половых различий в заболеваемости не отмечают.

Проявления и диагностика

Процесс может распространяться на печень, селезёнку, а в терминальной стадии поражённой может оказаться любая ткань.

В клиническом течении. ХМЛ выделяют :

- Развёрнутая стадия
- Терминальная стадия

Диагноз подтверждают следующие признаки: миелойдная гиперплазия; наличие аномальной хромосомы – маркёра (филадельфийская хромосома) в опухолевых клетках и низкая активность щелочной фосфотазы гранулоцитов периферической крови

Лечение

При ХМЛ начинают после установления диагноза и обычно проводят амбулаторно .

Прогноз

При проведении химиотерапии средняя продолжительность жизни составляет 3-4 года. Смерть при ХМЛ наступает обычно в период бластного криза от инфекционных осложнений и гемморрагического синдрома после этого продолжительность жизни редко превышает 12 месяцев.