



# *Гемобластозы, лейкемоидные реакции.*

*Лекцию читает  
Караогланова Татьяна Эдуардовна  
доцент кафедры патофизиологии*

# *Гемобластозы*

- **Клоновые опухолевые заболевания системы крови, проявляющиеся гиперплазией**
- **и блоком созревания клеточных элементов,**
- **нарушением их выхода из органов кроветворения в периферическую кровь**
- **и появлением гетеротопных очагов кроветворения.**

# *Патогенез гемобластозов*

Активация онкогена: инактивация антионкогена, транслокация онкогена в зону энхансера...

Встраивание онкогена в точку разрыва хромосомы

Образование аномальных протеинкиназ

Изменение синтеза сигнальных молекул и/или рецепторов

Стимуляция выработки цитокинов, стимулирующих пролиферацию ранних клеток –предшественниц и угнетающих их дифференцировку

Угнетение других ростков крови, развитие анемии и тромбоцитопении

# *Патогенез гемобластозов*

Злокачественная трансформация одной стволовой клетки или клетки-предшественницы (моноклональное происхождение)

Стимуляция пролиферации с одновременной блокадой дифференцировки и созревания клеток

Бесконечное размножение с утратой созревания (иммортализация клетки)

Образование клона незрелых клеток

Опухолевая прогрессия: изменение активности генов → появление новых свойств у клона (поликлоновость)

Угнетение других ростков крови, генерализация бластных клеток из места кроветворения, устойчивость к химиотерапии

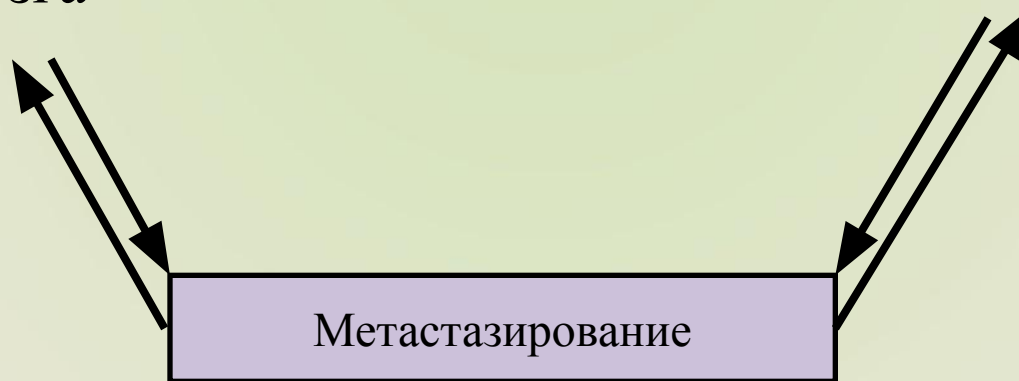
# Виды гемобластозов

## Лейкозы

- Диффузные системные опухоли из гемопоэтических клеток костного мозга

## Лимфомы

- Солидные опухоли из лимфоидных кроветворных клеток



# *Проявления структурного атипизма*

- ***Клеточный:***

- ✓ Увеличение объема клеток
- ✓ Увеличение объема ядер
- ✓ Увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения
- ✓ Изменение формы клеток и их органелл

- ***Тканевой:***

- ✓ Наличие двух типов клеток: нормальных и опухолевых в костном мозге и в крови

## *Проявления атипизма роста*

- *Типы кроветворения:*
  - ✓ Нормальный
  - ✓ Опухолевый
- *Кроветворная ткань*
  - ✓ Увеличение бластных и незрелых ФЭК
  - ✓ Инвазия опухолевых клеток в нормальную кроветворную ткань
- *Метастазирование*
- *Рецидивирование*
- *Периферическая кровь:*
  - ✓ Увеличение общего числа ФЭК за счет опухолевых или нормальных клеток (не всегда!)

Согласно последней рекомендациям ВОЗ  
**диагноз лейкоза** устанавливается на  
основании обнаружения в крови и костном  
мозге (иногда только в костном мозге!)  
бластных клеток **не менее 20%**



# **Классификация лейкозов и лимфом (1)**

## **□ Лейкозы**

- **По характеру течения:**
  - ✓ Острые
  - ✓ Хронические
- **По степени дифференцировки клеток крови:**
  - ✓ Недифференцируемые
  - ✓ Бластные:
    - Миелобластные
    - Эритромиелобластные
    - Миеломонобластные
    - Лимфобластные
    - Плазмобластные
    - Мегакариобластные
  - ✓ Цитарные:
    - Эритремия
    - Хронический миелолейкоз
    - Сублейкемический миелоз
    - Хронический лимфолейкоз
- **По иммунному фенотипу:**
  - ✓ Мембранные рецепторы клеток
  - ✓ Хромосомные аномалии клеток

# Классификация лейкозов и лимфом (2)

## ✓ По количеству лейкоцитов в периферической крови:

- ✓ Лейкемические - более  $50-80 \times 10^9/\text{л}$ , много бластов
- ✓ Сублейкемические –  $50-80 \times 10^9/\text{л} - 9,0 \times 10^9/\text{л}$ , бластов 3-5%
- ✓ Алейкемические –  $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$ , бласты в крови не обнаруживаются
- ✓ Лейкопенические - менее  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , бласты обнаруживаются

## □ Лимфомы

- Болезнь Ходжкина (лимфогрануломатоз)
- Неходжкинские лимфомы:
  - ✓ В-клеточная злокачественная лимфома
    - Лимфоцитарная лимфома
    - Анапластическая крупноклеточная лимфома
  - ✓ Парпротеинемические гемобластозы
    - Миеломная болезнь
    - Макроглобулинемия Вальденстрема
    - Болезни тяжелых цепей
  - ✓ Т-клеточная лимфома
    - Лимфобластные
    - Лимфоцитарные
    - Периферические (грибовидный микоз, болезнь Сезари)

***Возможность*** дифференцировать лейкозы по

- гистологическому,
- цитохимическому,
- хромосомному и
- иммунному фенотипу клеток

имеет ***важное*** значение для определения его ***характера, терапии и прогноза!***

# ***Классификация лейкозов по иммунному фенотипу (M0-M7)***

## **□ *Мембранные рецепторы клеток:***

- ***Миелобластные лейкозы***
  - ***M0*** – CD13, CD33, часто CD34, отсутствие цитохимических реакций
  - ***M1, M2, M3*** - CD13, CD33 миелопероксидаза и гранулоцитарная эстераза положительны в большинстве клеток
- ***Лимфобластные лейкозы***
  - ***лимфобласты Т-клеточного типа*** – CD3, CD5, CD7
  - ***лимфобласты В-клеточного типа*** - CD10 и CD19
  - ***лимфобласты пре-В-клеточного типа*** –CD19  
неходжкинская лимфома Беркитта – CD20  
(дифференциальная диагностика)
- ***M4*** – ***миеломонобластный лейкоз***
- ***M5*** – ***острый монобластный лейкоз***
- ***M6*** – ***острый эритробластный лейкоз***
- ***M7*** – ***острый мегакариобластный лейкоз***

## **□ *Хромосомные аномалии клеток***

# *Изменение генетического аппарата клеток гемопоза*

- Хромосомные аномалии клеток
  - M0 -трисомия 4,8,13, моносомия 7
  - Встраивание онкогена в область разрыва хромосом:
    - M1 - транслокация  $t(9;22)$  → **филадельфийская хромосома**
    - M2 –  $t(8;21)$
    - M3 –  $t(15;17), t(5;17), t(11;17)$
    - Лимфома Беркитта -  $t(8;14)$  в локус генов (32q), регулирующий синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов
  - Изменение синтеза сигнальных молекул и/или рецепторов
    - Выработка бластными клетками цитокина LIF, стимулирующего пролиферацию и угнетающего дифференцировку

# ***Влияние гемобластозов на жизнедеятельность организма***

- ***Анемический синдром***
  - Угнетение нормального эритропоэза
  - Активация экстрамедулярного эритропоэза и укорочение жизни эритроцитов из-за дефекта клеток
  - Разрушение циркулирующих эритроцитов и их предшественников антиэритроцитарными антителами
  
- ***Ослабление специфического и неспецифического иммунитета***
  
- ***Расстройства микроциркуляции***
  - Возрастание вязкости крови (лейкемические формы)
  - Снижение деформабильности бластных клеток
  - Отклонение белкового состава крови
  
- ***Дыхательная гипоксия и нейрогенные расстройства как результат расстройства перфузии легких и головного мозга***
  
- ***Геморрагии***
  - Лейкозная инфильтрация сосудистой стенки
  - Тромбоцитопения
  - Дефекты плазменного звена гемостаза
  
- ***Токсемия***
  - Дисиония
  - Ферментемия
  - Накопление аномальных белков и продуктов распада
  
- ***Увеличение размеров органов за счет образования лейкемических пролифератов***

# Лейкемоидные реакции

( гр. leukos – белый, «белая» клетка, haima – кровь, aidas – подобный)

- Состояния, характеризующиеся значительным увеличением абсолютного и относительного числа незрелых форм нормальных лейкоцитов
- и, как правило (но не всегда!), повышением общего количества лейкоцитов в крови.
- *Лейкемоидные реакции*

**НИКОГДА НЕ трансформируются** в тот лейкоз,

на который похожи гематологически

# Отличие лейкомоидных реакций от лейкозов (1)

## Критерии

## Лейкемоидные реакции

## Лейкозы

Причины

- Микробы
- БАВ, активирующие/подавляющие лейкопоз
- Избыточное «потребление» ФЭК
- Лекарства
- Малые дозы радиации

- Канцерогенные агенты

Механизмы развития

- **Активация/торможение нормального гемопоэза, элиминации ФЭК в сосудистое русло**

- **Трансформация гемopoэтической клетки в опухолевую**

Гемopoэтическая ткань:

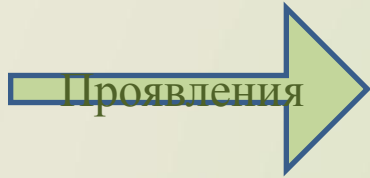
Проявления

- **Очаговая гиперплазия/гипоплазия нормальной гемopoэтической ткани**

- **Генерализованная гиперплазия опухолевых клеток лейкопоэтической ткани**



# Отличие лейкомоидных реакций от лейкозов (2)



## Лейкемоидные реакции

## Лейкозы

### Периферическая кровь:

Бластные и незрелые формы

- Большое число неопухолевых незрелых ФЭК, нередко –бластов

- Большое число опухолевых бластов при суб-и лейкемической формах, малое- при лейкопенической форме

лейко-, эритро- и/или тромбоцитопения

- Снижение числа нормальных ФЭК (цитопенические формы)

- Нередко–на финальных стадиях. Но! –есть опухолевые бласты

ФЭК с токсогенной зернистостью и признаками дегенерации

- Как правило, большое число

- отсутствуют или в небольшом количестве

# Отличие лейкомоидных реакций от лейкозов (3)

Проявления

**Лейкемоидные  
реакции**

**Лейкозы**

*Периферическая кровь:*

**Hiatus leukaemicus**

• Отсутствует

• Характерен для острого миелобластного лейкоза

**Эозинофильно-  
базофильная  
ассоциация**

• Как правило,  
отсутствует

• Характерна для  
хронического  
миелоцитарного лейкоза

**Анемия**

• Отсутствует

• Имеется (как правило)

**Тромбоцитопения**

• Отсутствует

• Имеется (как правило)

# *Принципы терапии гемобластозов*

- Нарушение синтеза ДНК*
- Нарушение репликации ДНК*
- Нарушение синтеза нуклеиновых кислот (НК)*
- Ингибирование ферментов синтеза НК*
- Введение веществ, обеспечивающих созревание патологических клеток без их гибели*
- Блокада передачи сигнала*
- Активация механизмов апоптоза*
- Повышение иммунной защиты организма –*
- При снижении количества бластов в костном мозге до 5%, при поддержании этого количества в течение 1 месяца, пациентам в возрасте до 40 лет производят изотрансплантацию костного мозга**