

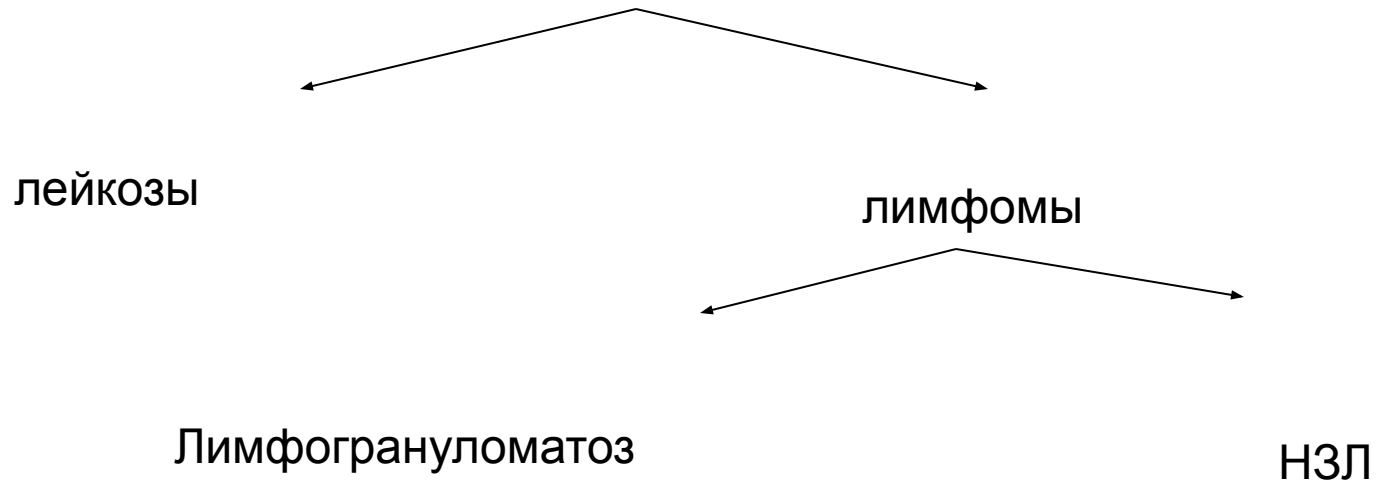
ЛЕЙКОЗЫ

ПАТОЛОГИЯ БЕЛОЙ КРОВИ

- **лейкоцитозы**
- **лейкопении**
- **лейкемоидные реакции**
- **лейкозы**

Гемобластоз

(опухоль, исходящая из родоначальных
крововетворных клеток)



- **Лейкоз** – это опухоль, исходящая из кроветворных клеток костного мозга, в основе которой лежит неконтролируемый рост клеток с преобладанием процессов пролиферации над явлениями нормальной клеточной дифференцировки и образованием очагов патологического кроветворения в органах и тканях, в норме в гемопоэзе не участвующих.

Этиология лейкозов

1. Ионизирующее излучение
2. Химические канцерогены
3. Вирусы
4. Генетические факторы

Патогенез лейкозов:

1. Лейкозогенный фактор действует на СКК II или III классов костного мозга:

- Активация онкогена в результате транслокации

при ХМЛ – $t(9;22)$

при М3 – $t(15;17)$

при М2 – $t(8;21)$

- Инактивация антионкогенов

2. Образование клона лейкозных клеток
3. Угнетение нормального кроветворения
и замена атипичным
4. Метастазирование
5. Поликлоновая стадия

Общие нарушения в организме при лейкозах

1. **Анемический синдром**
2. **Геморрагический синдром**
3. **Интоксикационный синдром**
4. **Инфекционный синдром**
5. **Метастатический
(гиперпластический) синдром**

Лабораторная диагностика острых лейкозов

- Морфологическое исследование костного мозга, периферической крови, спинномозговой жидкости
- Цитохимическая верификация бластов
- Иммунофенотипирование бластных клеток крови и/или костного мозга
- Цитогенетическое выявление нарушений генома опухолевых

Классификация лейкозов

По патогенетическому принципу

1. Острые лейкозы (ОЛ)

ОЛ – опухоль, исходящая из КМ, с полной утраты способности кроветворных клеток к дифференцировке

2. Хронические лейкозы (ХЛ)- опухоль, исходящая из КМ, с частичной задержкой способности кроветворных клеток к дифференцировке

Классификации ОЛ

1. Острый лимфобластный
2. Острый миелобластный
3. Острый монобластный
4. Острый эритромиелоз
5. Острый промиелоцитарный
6. Острый мегакариобластный
7. Острый недифференцируемый

Классификация острых миелоидных лейкозов

- M0** Острый миелобластный лейкоз
- M1** Острый миелобластный лейкоз без созревания
- M2** Острый миелобластный лейкоз с созреванием
- M3** Острый промиелоцитарный лейкоз
- M3** Острый промиелоцитарный лейкоз атипичный
или гипогранулярный вариант
- M4** Острый миеломонобластный лейкоз
- M4эоз** Острый миеломонобластный лейкоз с эозинофилией
- M5а** Острый монобластный лейкоз без созревания
- M5в** Острый монобластный лейкоз с

**На долю острых миелоидных
лейкозов приходится от 15 до 20%
всех ОЛ у детей
в возрасте до 15 лет
и свыше 80% у взрослых,
пик заболевания у которых
регистрируется
в 55 лет.**

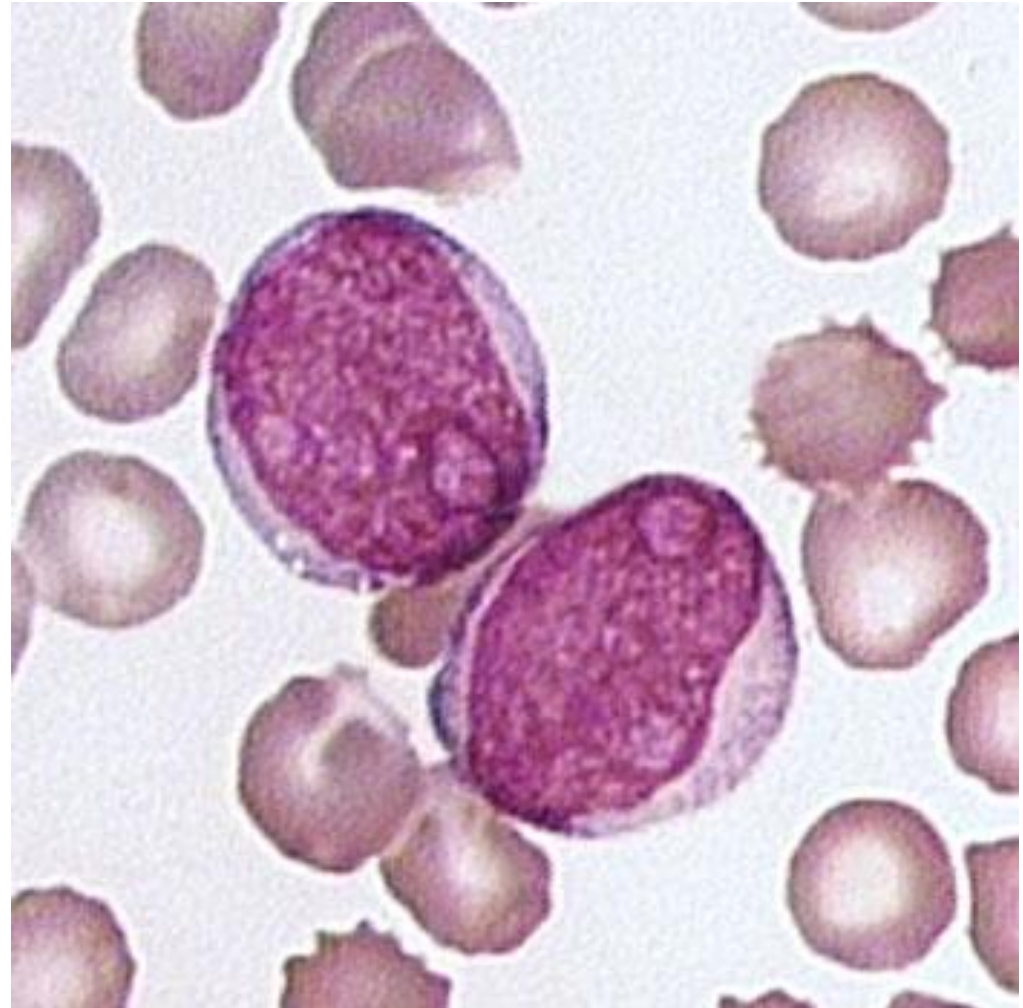
Морфологический диагноз ОЛ
устанавливается при обнаружении
в крови и/или костном мозге
более 20% бластных клеток;

В миелограмме

***увеличение количества
миелокариоцитов,
бластов более 30%,
сужение нормальных ростков
гемопоэза,
угнетение пролиферации
элементов
эритропоэза и
тромбоцитопоэза.***

Морфологическая характеристика бластов

- *высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение*
- *нежно-сетчатая структура хроматина;*
- *наличие нуклеол;*
- *базофильная цитоплазма;*
- *м/б азурофильная зернистость, палочки Ауэра, вакуолизация цитоплазмы*



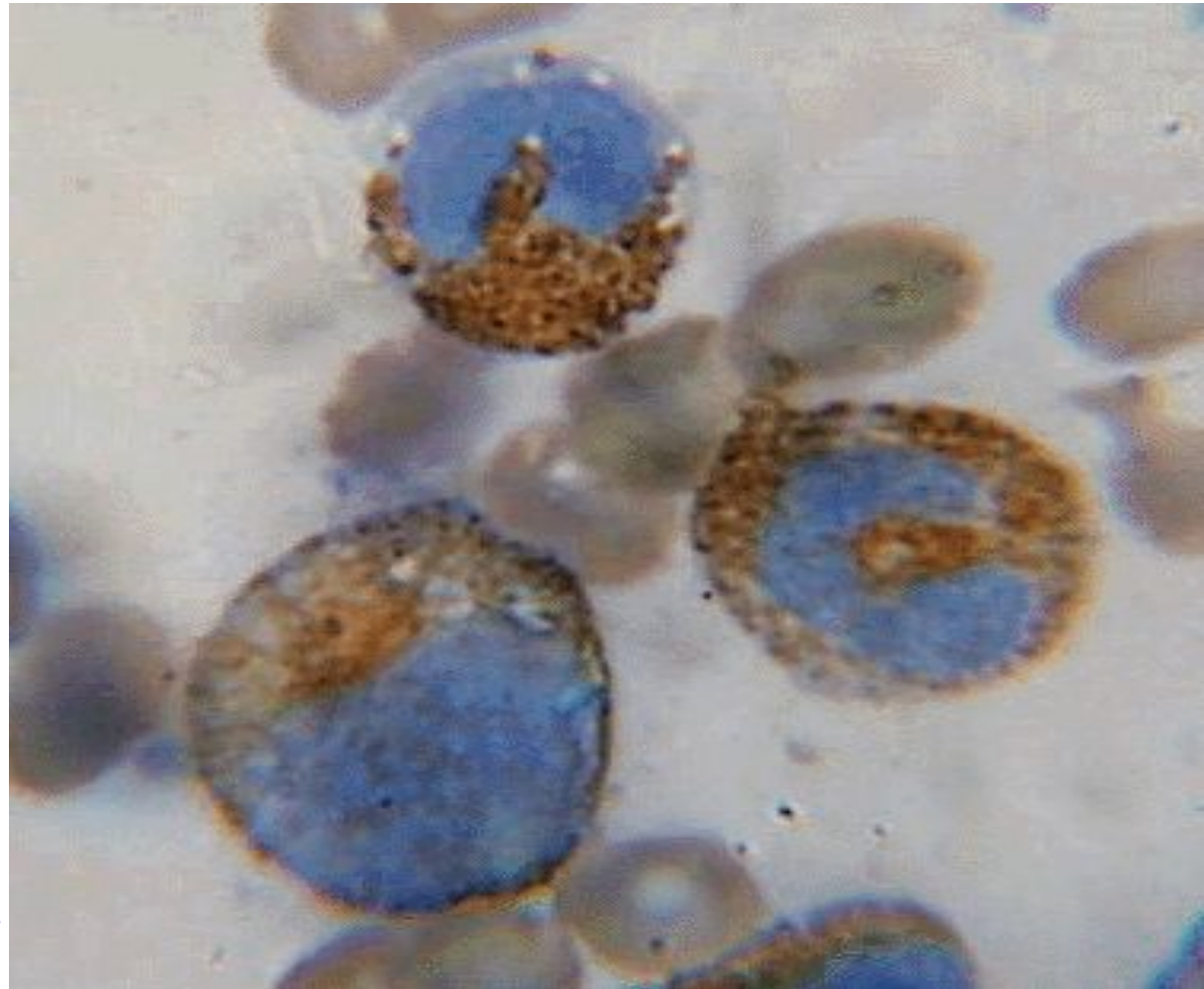
**Цитохимические исследования
определяют направленность
дифференцировки бластов**

**Основные цитохимические
реакции:**

- ▣ Определение миелопероксидазы (МПО)**
- ▣ Определение липидов**
- ▣ PAS - реакция**
- ▣ Определение неспецифической эстеразы с ингибированием фторидом натрия NaF**

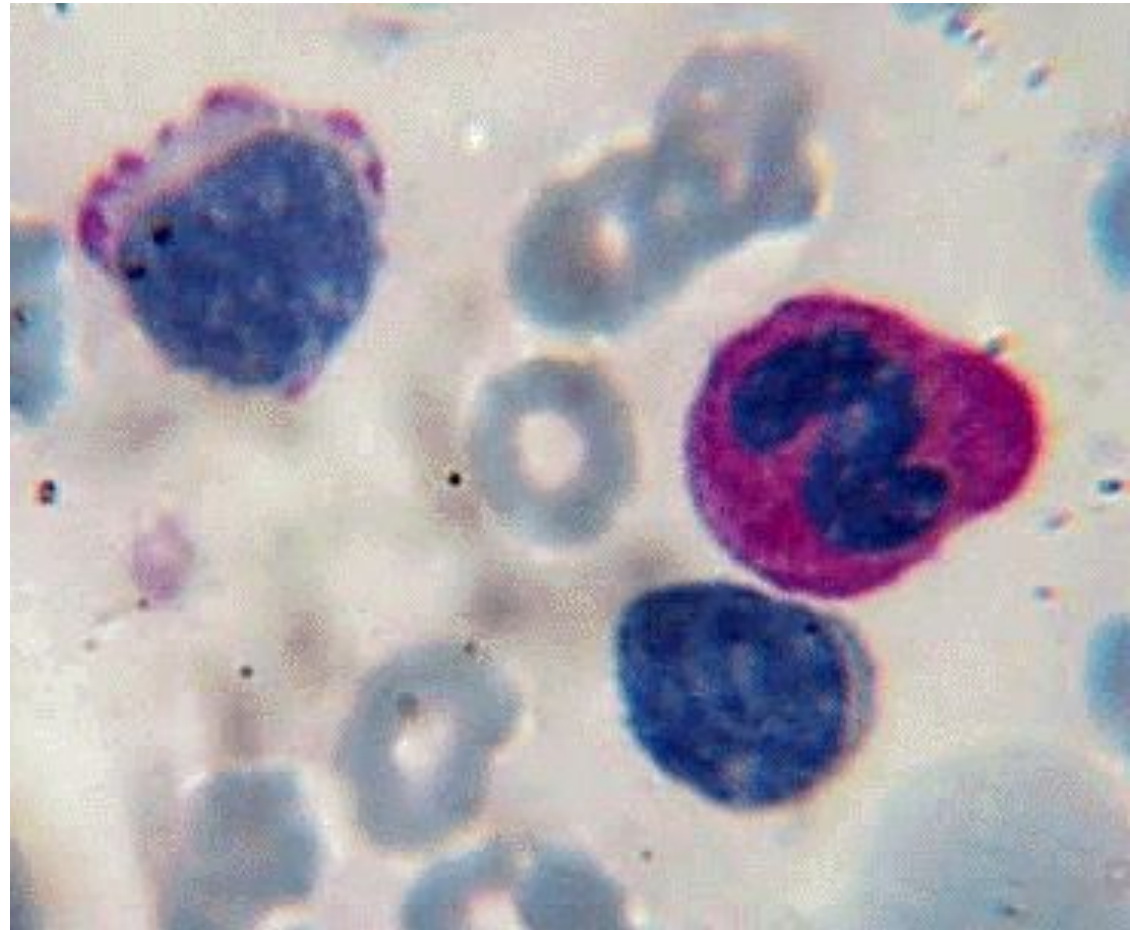
МПО – маркер миелоидного ряда

- ❖ Связана с первичными азурофильными гранулами
- ❖ Выявляется в клетках гранулоцитарного ряда, начиная с миелобластов
- ❖ Отсутствует в клетках лимфоидного ряда



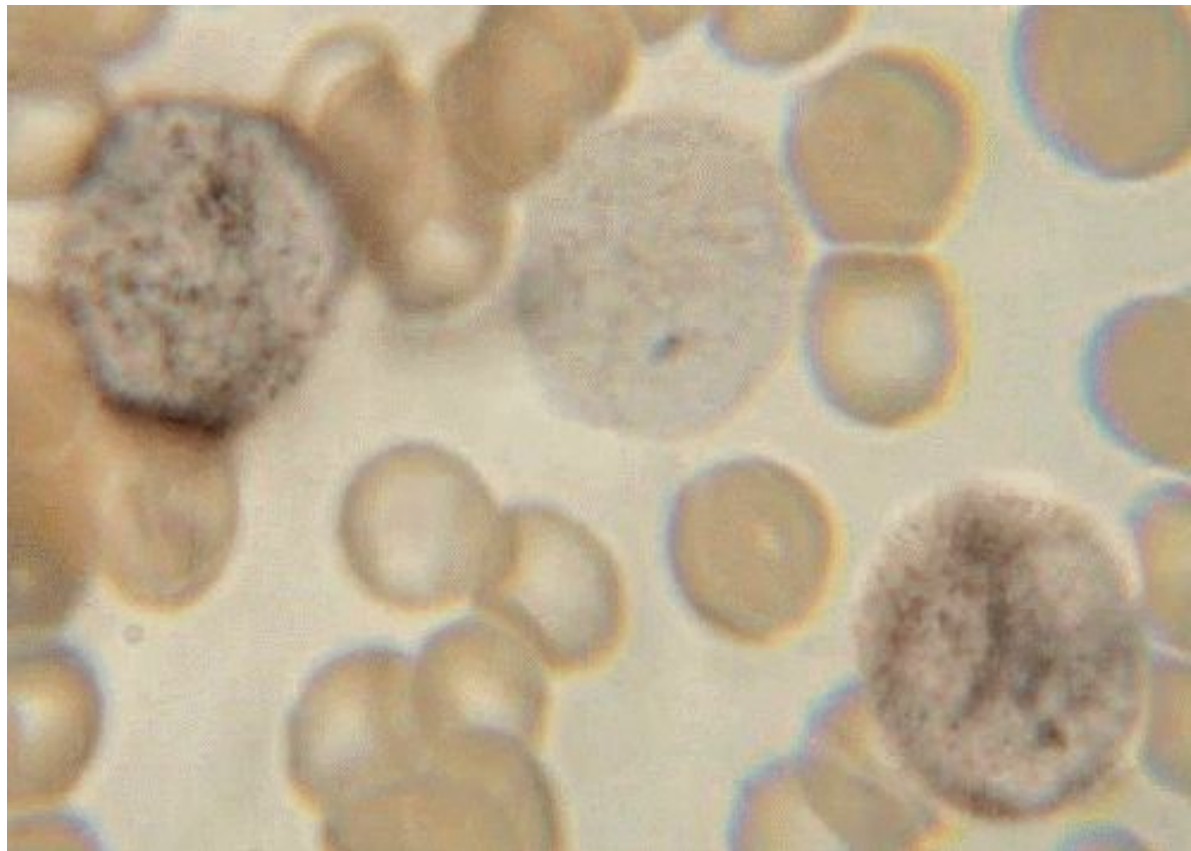
РАS-реакция

- в клетках гранулоцитарного ряда –
- в диффузной форме
- в клетках моноцитарного ряда – в диффузной или диффузно-гранулярной форме
- в лимфоцитах – в гранулярной форме
- в клетках эритроидного ростка – в гранулярной форме
- не более 10% клеток



Неспецифическая эстераза

*в клетках
моноцитарного
ряда
подавляется
NaF*



Острый миелобластный лейкоз

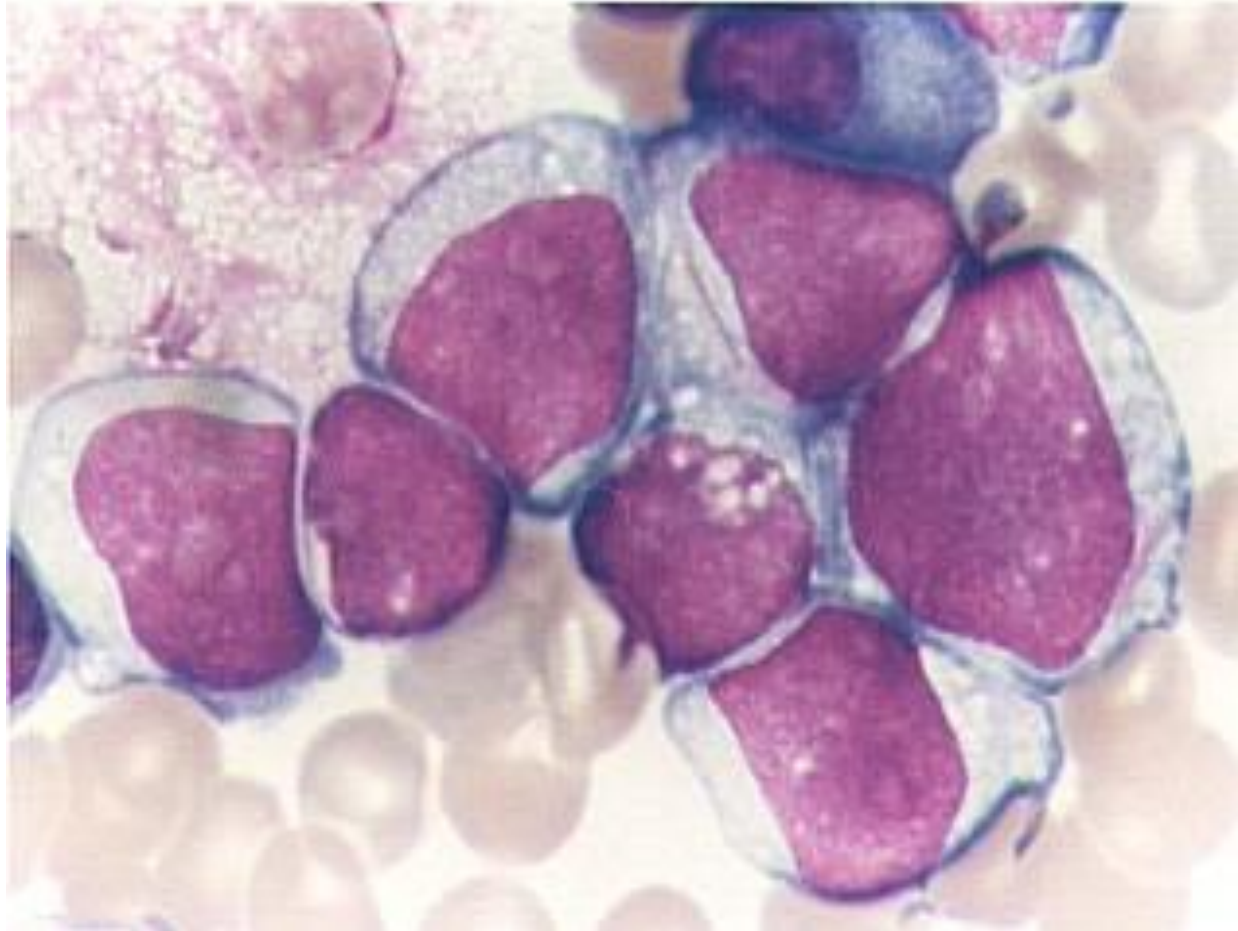
- **M1 – 15-20%**
всех
острых

- **миелобластных**
лейкозов

- **МПО >3%**
бластов,

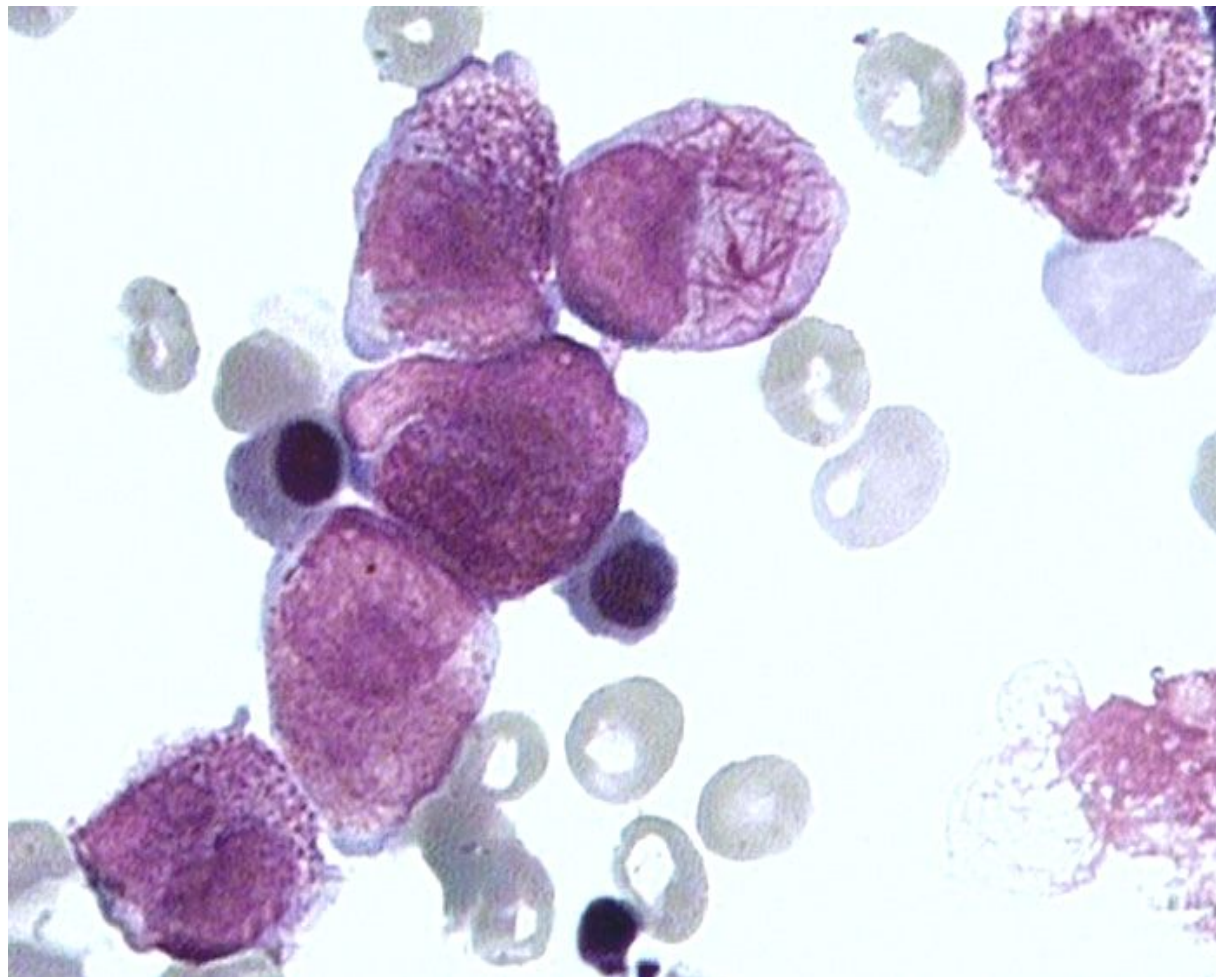
- **Реакция на**
липиды

- **положительная,**
PAS – в
диффузной



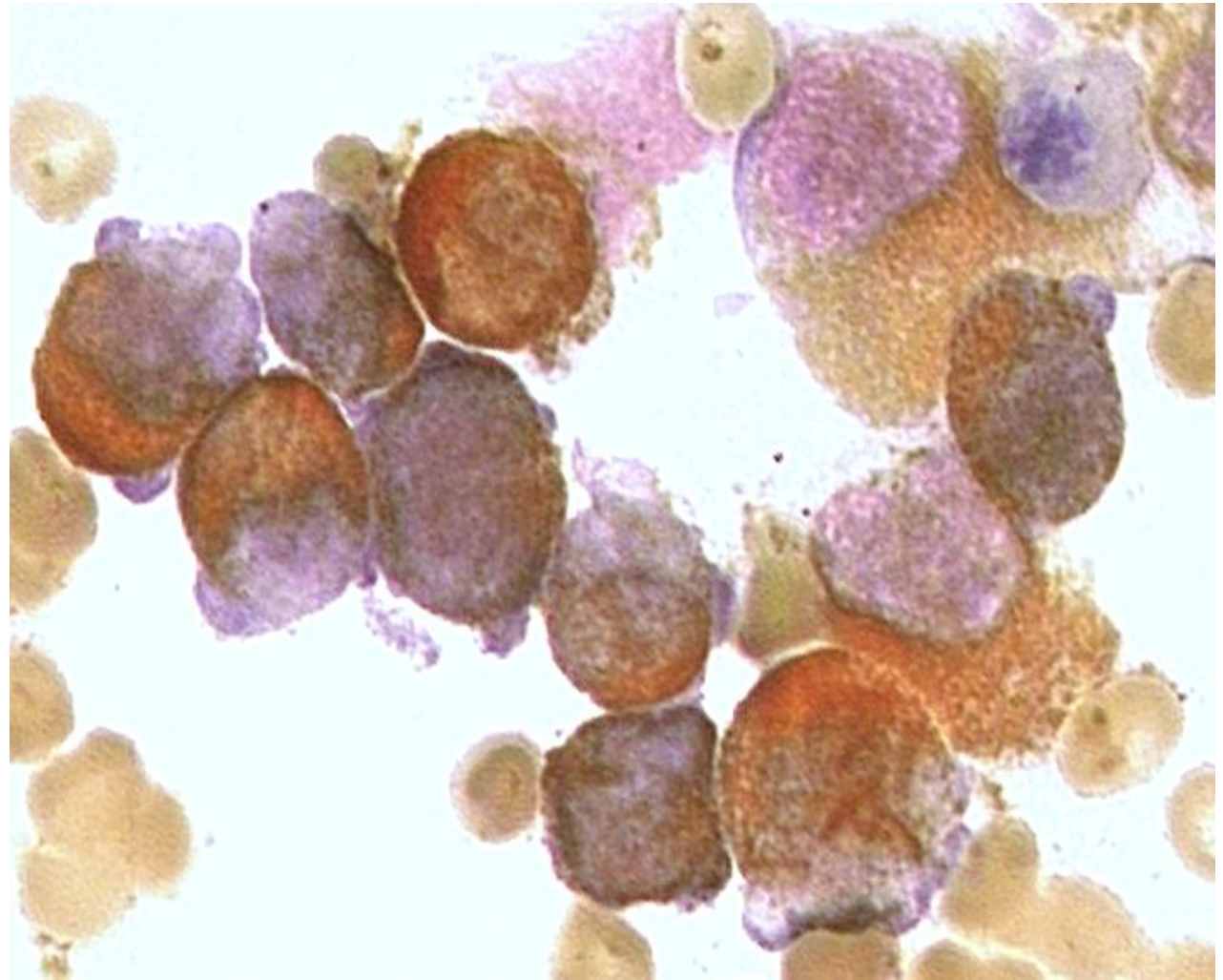
Промиелоцитарный лейкоз (М3)

- *Полиморфная
азурофильная
зернистость*
- *Палочки
Ауэра*



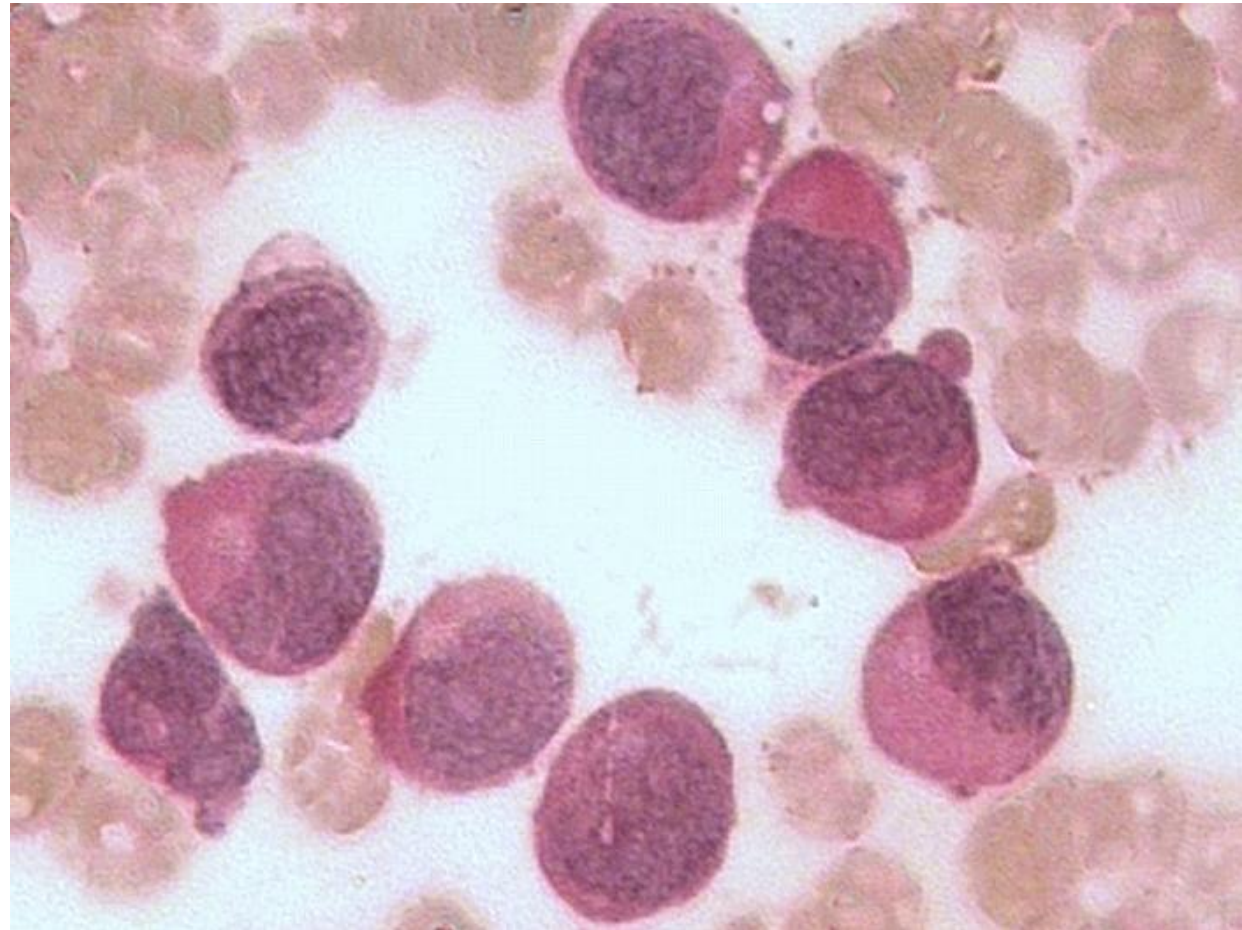
Промиелоцитарный лейкоз (М3)

**Реакция на
МПО резко
положительн
ая в 100%
бластов**



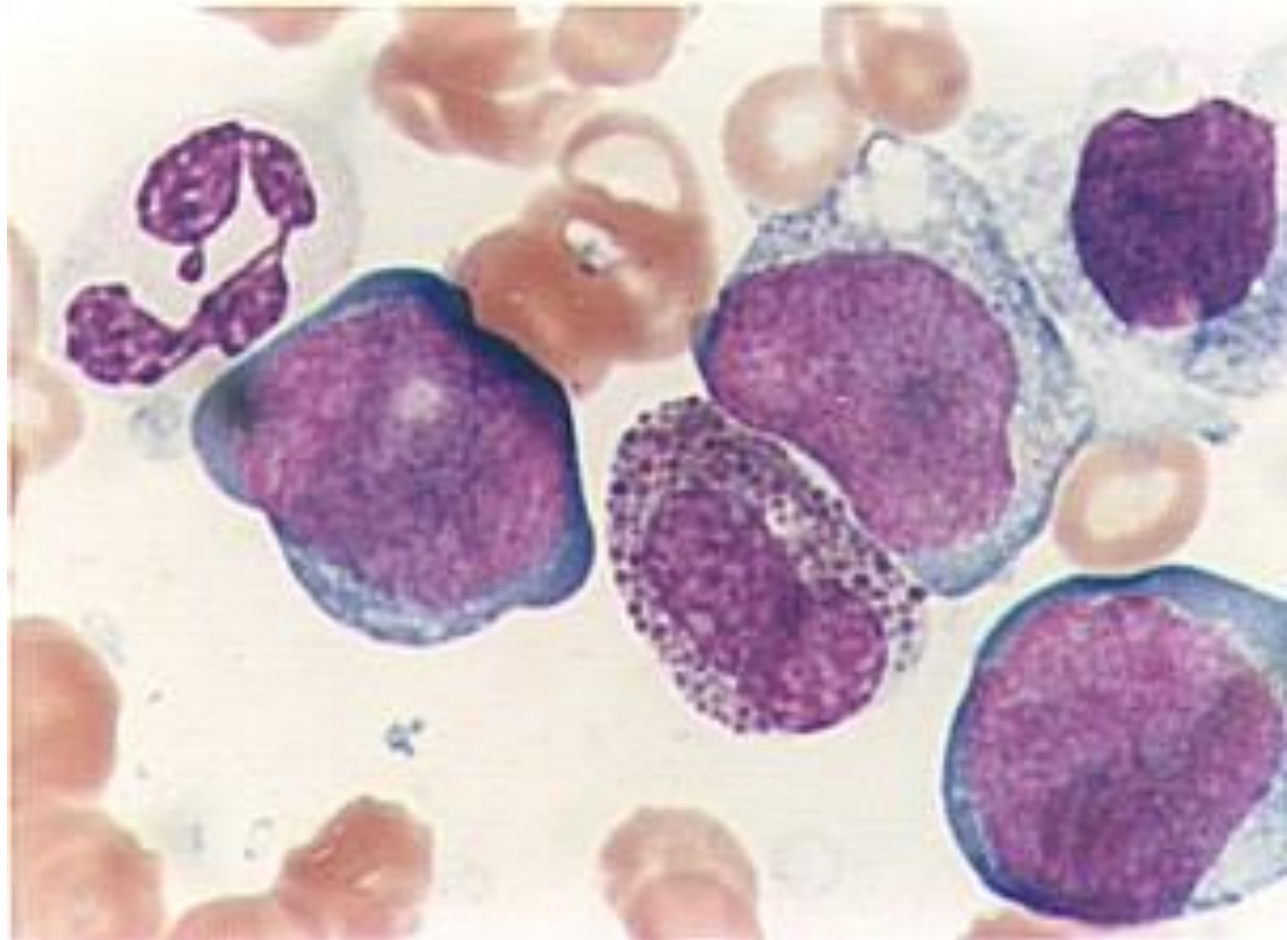
Промиелоцитарный лейкоз (М3)

- *PAS – реакция резко положительная в диффузной форме, в 100% бластов*

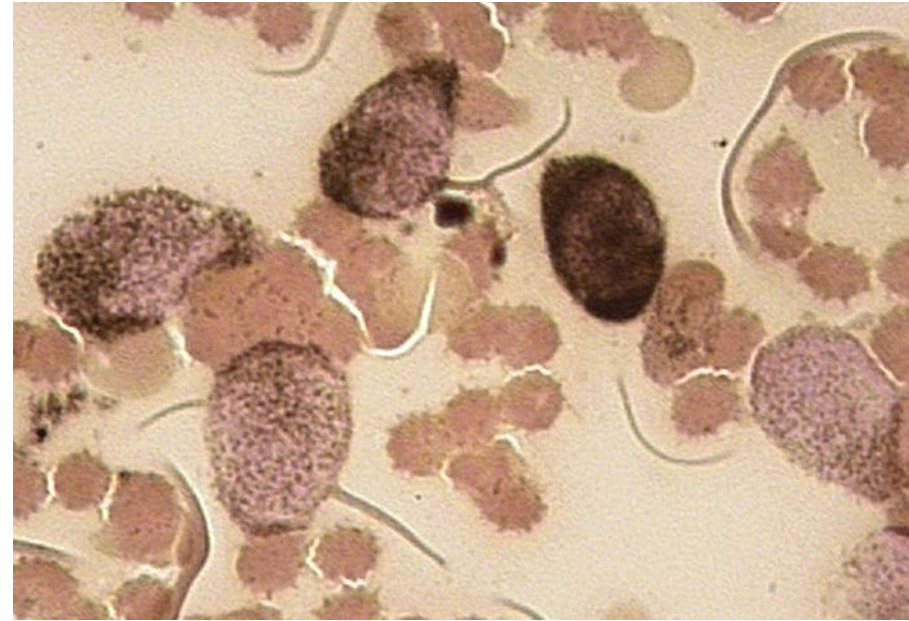
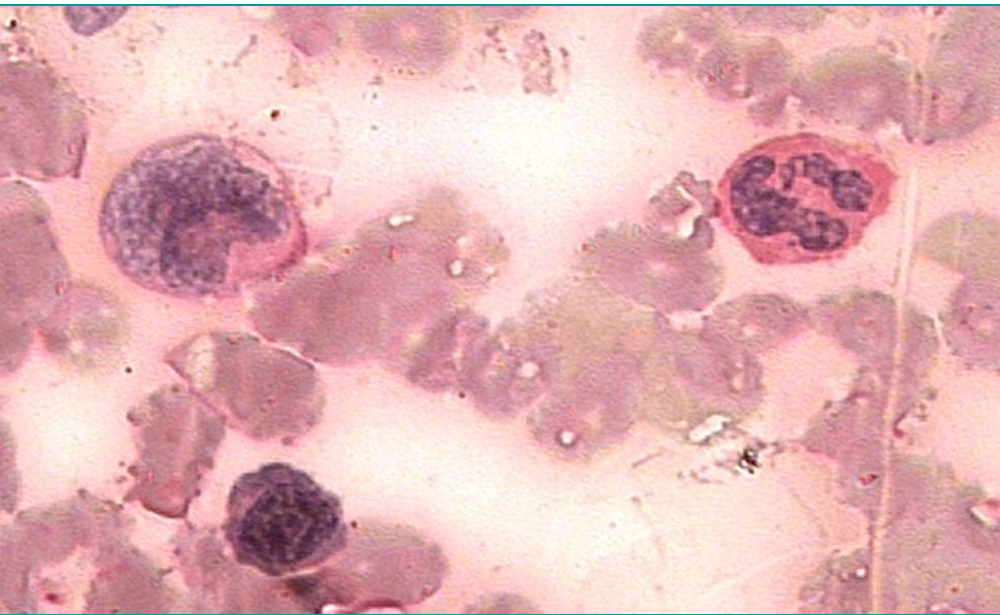


Острый миеломонобластный лейкоз

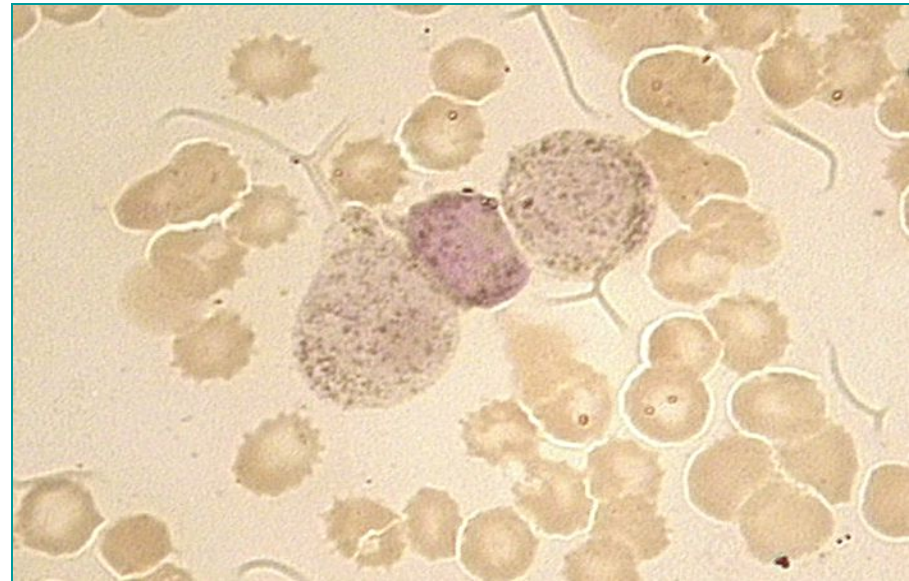
- М4
- Реакция на МПО, липиды -
положительная
- НЭ – частично подавляется NaF
- PAS – резко положительная



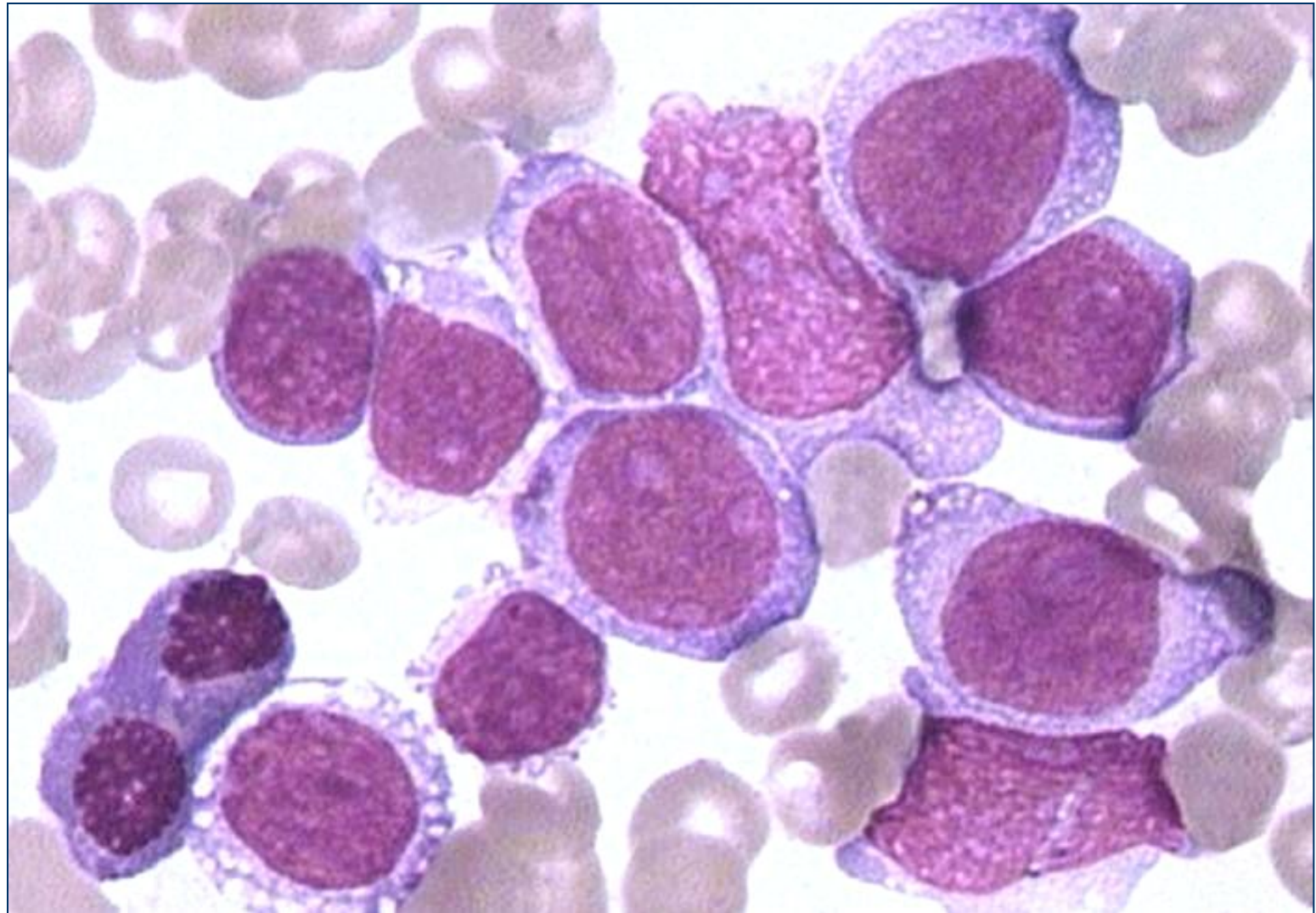
Острый миелонобластный лейкоз (M4)



- PAS-реакция
- Неспецифическая эстераза
- Неспецифическая эстераза с ингибцией NaF

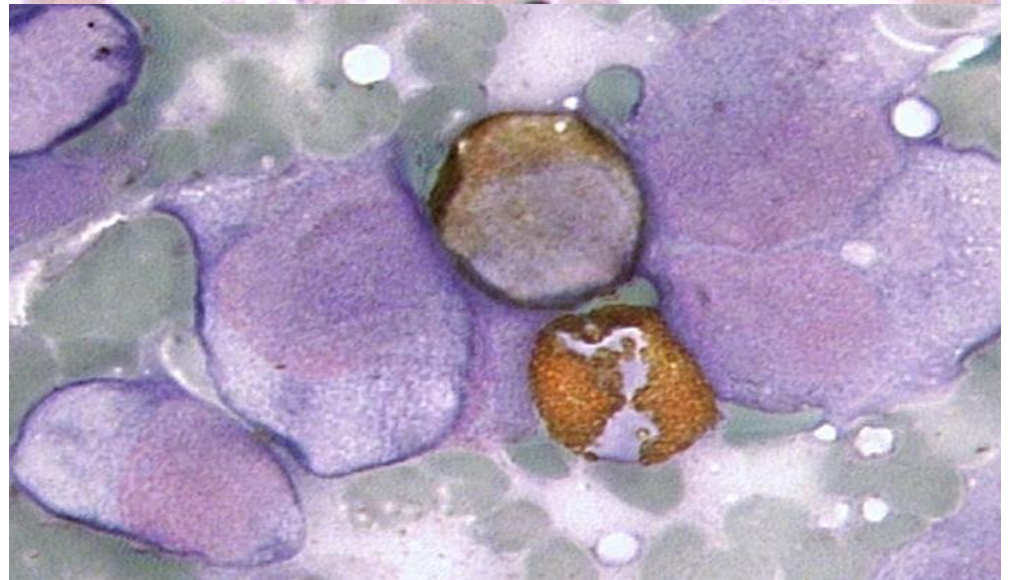
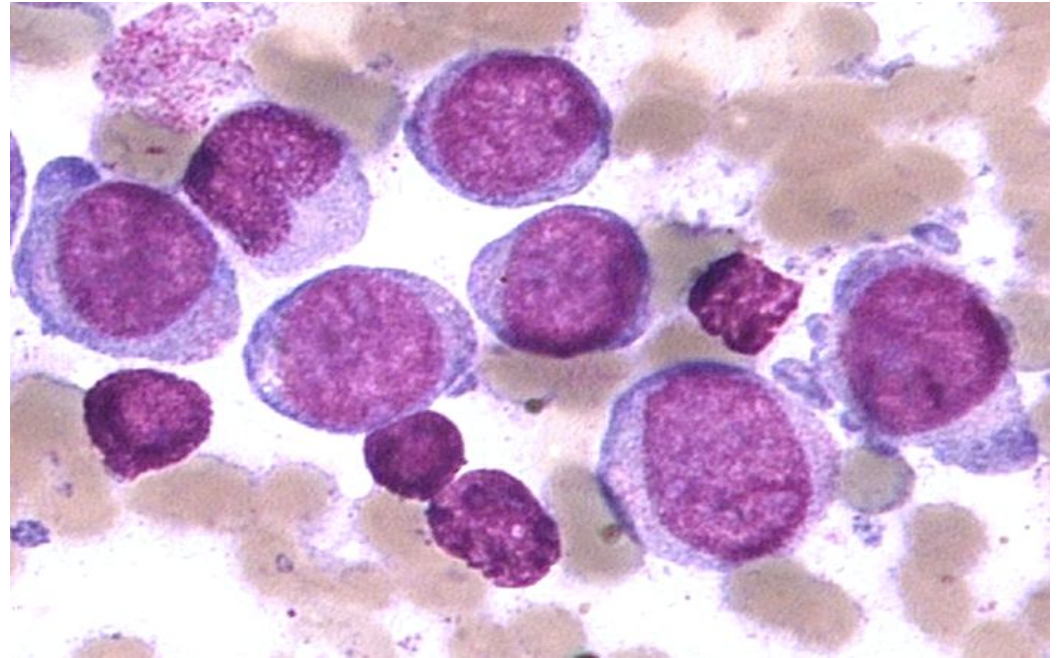


Острый монобластный лейкоз без признаков созревания (M5a)



Острый монобластный лейкоз (М5а)

- **Реакция на МПО и липиды**
положительная/
отрицательная
- **PAS – в**
диффузно-
гранулярной
форме
- **НЭ – резко**
положительная,
подавляется
NaF
- **CD13, CD33,**
CD14, CD15
- **Повышение**
лизоцима в

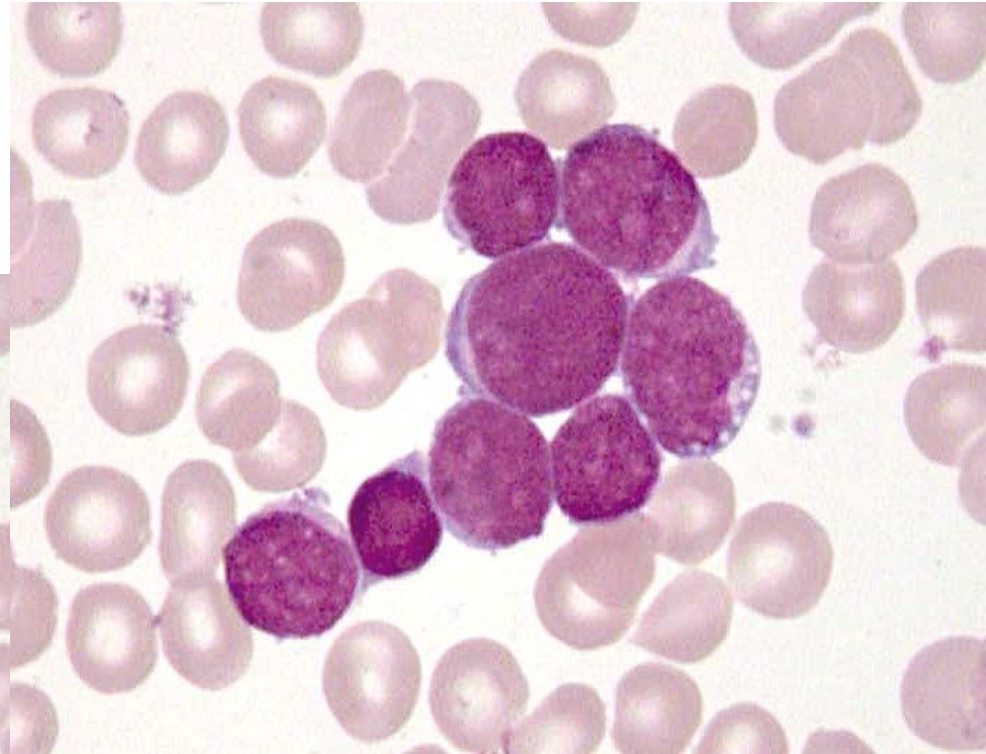
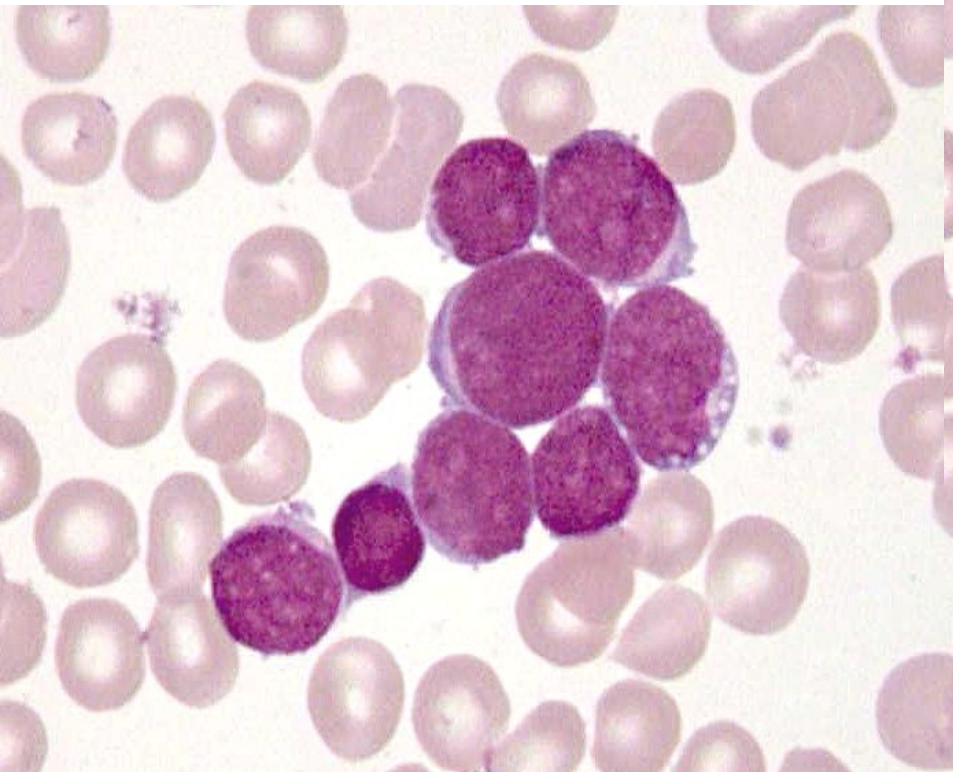


Острые лимфобластные лейкозы

- **Лимфаденопатия, спленомегалия**
- **Лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом**
- **Нейтропения**
- **Анемия нормоцитарная, нормохромная**
- **Тромбоцитопения**
- **Осложнения в виде бактериальных и вирусных инфекций, аутоиммунные реакции**
- **Геморрагический синдром**

Острый лимфобластный лейкоз

Вариант L1

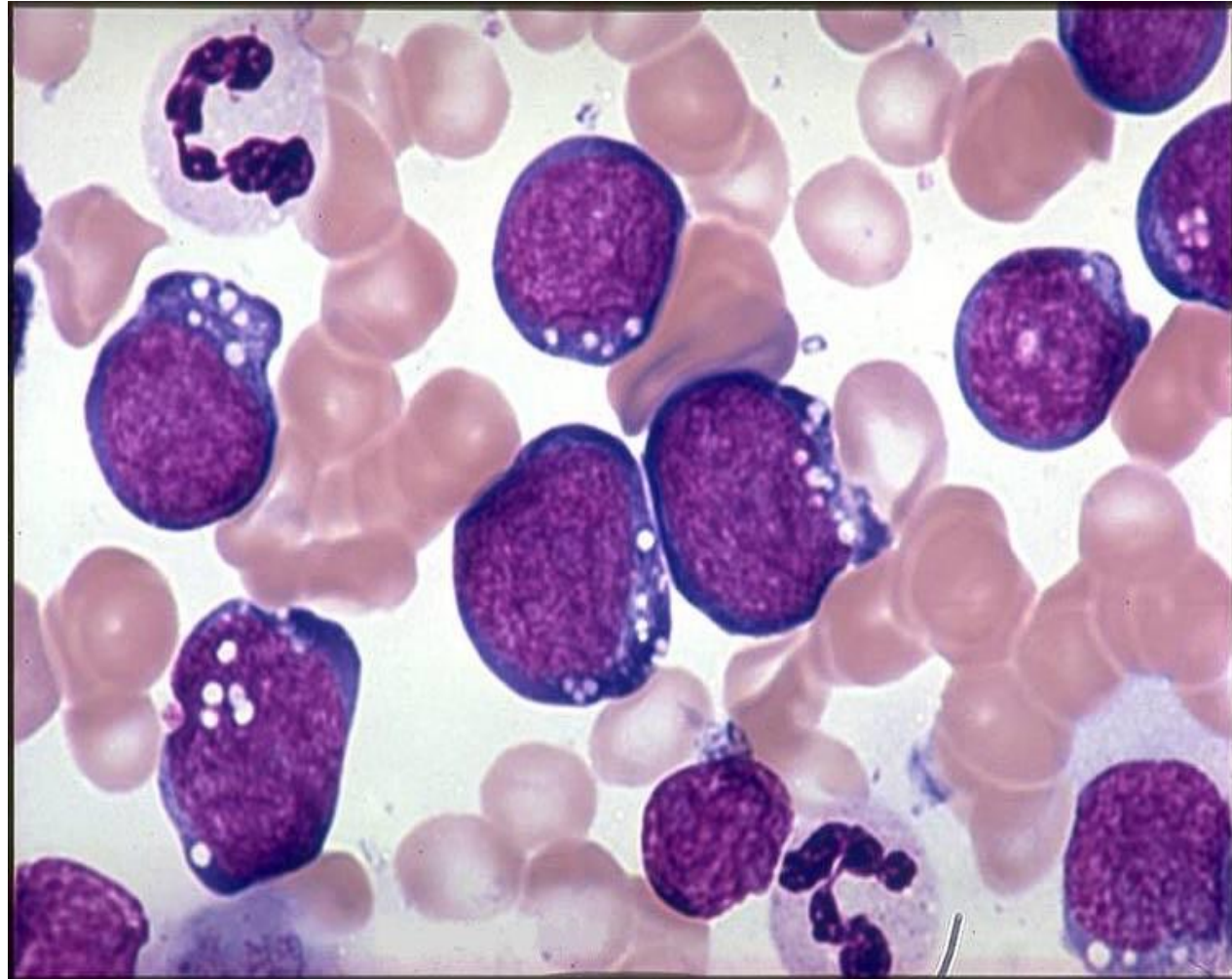


**> 90% микроформ
бластов (менее 10 мкм
в диаметре)**

Острый лимфобластный лейкоз

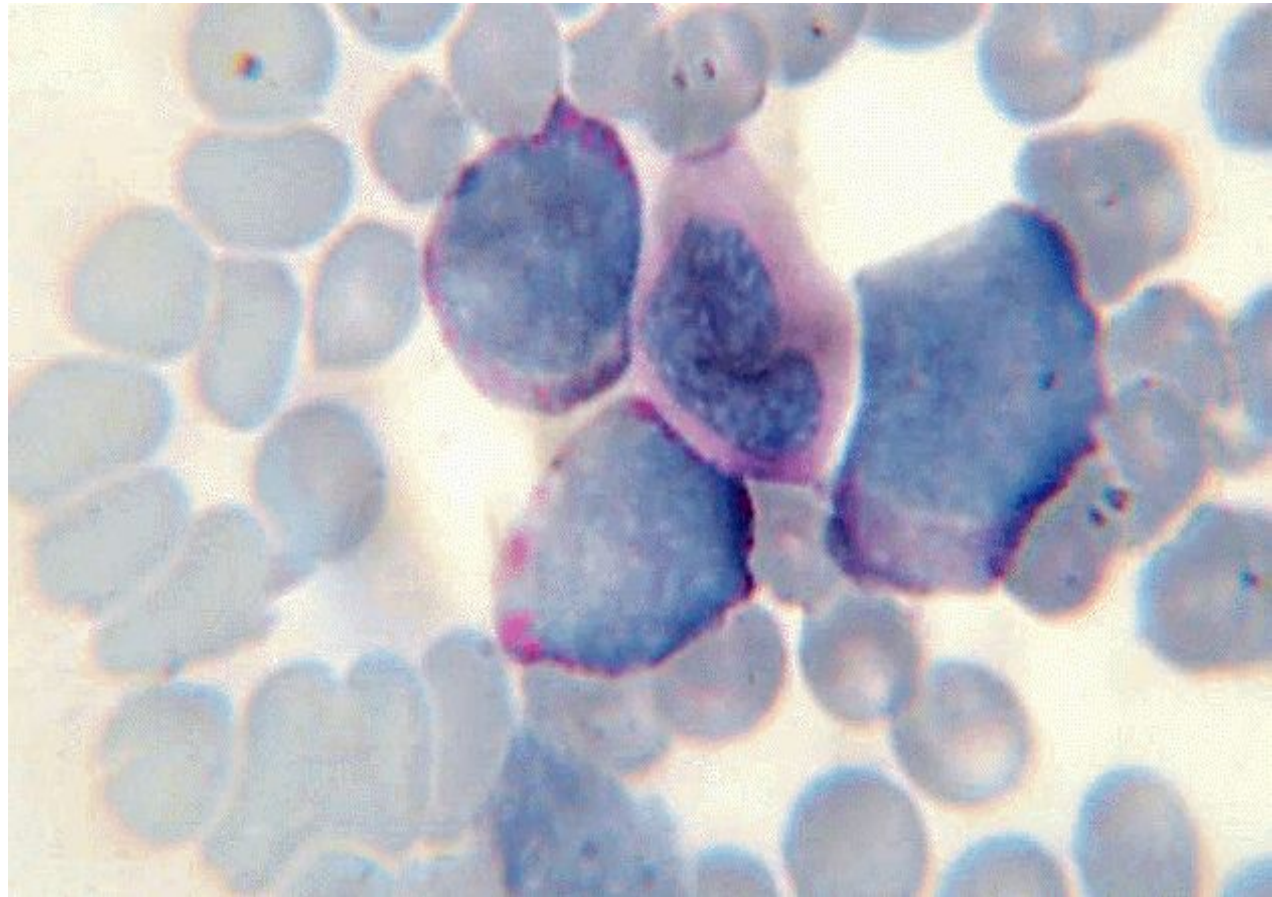
Вариант L3

*Бласты
средних и
крупных
размеров с
резкой
базофилией и
вакуолизаци
ей ядра и
цитоплазмы*



Острый лимфобластный лейкоз

**PAS -
положительная
реакция в
виде
гранул в
лимфобла-
ст-ах**



ОЛЛ (EGIL, 1995)

```
graph TD; A[ОЛЛ (EGIL, 1995)] --> B[Т-ОЛЛ]; A --> C[В-ОЛЛ]; B --- D[4 подтипа]; C --- E[4 подтипа];
```

Т-ОЛЛ

4 подтипа

В-ОЛЛ

4 подтипа

Иммунологическая классификация ОЛЛ (EGIL, 1995)

Фенотип	Антигены
<i>В-линейные</i> *	
В-I (про-В) ОЛЛ	CD19+ и/или CD79+ и/или CD22+
В-II (common) ОЛЛ	CD10+
В-III (пре-В) ОЛЛ	Цитоплазматическая μ -цепь+
В-IV (зрелый-В) ОЛЛ	Цитоплазматические и поверхностные κ - и λ -цепи Ig+
*Позитивные с двумя из трех маркеров	Большинство случаев Tdt+, HLA-DR+, кроме В-IV, который часто Tdt-
<i>Т-линейные</i>**:	Цитоплазматический/мембранный CD3+
Т-I (про-Т) ОЛЛ	CD7+
Т-II (пре-Т) ОЛЛ	CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+
Т-III (кортикальный Т) ОЛЛ	CD1a+
Т-IV (зрелый –Т) ОЛЛ	Мембранный CD3+, CD1a-
**Большинство случаев Tdt+, HLA-DR-, CD34-, но эти маркеры не всегда учитываются в диагностике и классификации.	

Критерии полной ремиссии

- Отсутствие клинических признаков экстрамедулярных метапластических очагов, в течение не менее 3-х мес.
- Количество лейкоцитов в пределах нормы, возможна лейкопения.
- Отсутствие бластов в крови.
- Гемоглобин более 110 г/л.
- Количество тромбоцитов выше 100 тыс.
- В костном мозге число бластов не более 5%.
- Клеточный состав ликвора соответствует норме.

Критерии неполной ремиссии

***В миелограмме бластов более 5%
даже
при нормальных показателях
гемограммы.***

Рецидив

– возврат активной стадии заболевания после полной ремиссии.

Рецидив может быть костномозговым или экстрамедулярным при развитии лейкозной инфильтрации в любом органе.

Рецидив

– возврат активной стадии заболевания после полной ремиссии.

Рецидив может быть костномозговым или экстрамедулярным при развитии лейкозной инфильтрации в любом органе.

В развитии ХЛ выделяют 2 стадии:

***1. Развернутая
(моноклоновая)***

***2. Терминальная
(поликлоновая)***

ОЛЛ (EGIL, 1995)

```
graph TD; A[ОЛЛ (EGIL, 1995)] --> B[Т-ОЛЛ]; A --> C[В-ОЛЛ]; B --- D[4 подтипа]; C --- E[4 подтипа];
```

Т-ОЛЛ

4 подтипа

В-ОЛЛ

4 подтипа

Классификация хронических лейкозов

ХЛ



ХЛ миелоидные

- Хронический миелолейкоз (ХМЛ)
- Сублейкемический миелоз (миелофиброз)
- Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза)
- Хронический миеломоноцитарный лейкоз
- Хронический моноцитарный лейкоз
- Хронический

ХЛ лимфоидные

Т-клеточные:

- Т-клеточный хлл
- Т-пролимфоцитарный л

В-клеточные:

- В-клеточный хлл
- В-пролиферативный л
- Волосатоклеточный л
- Миеломная болезнь
- Макроглобулинемия Вальденстрема
- Болезнь тяжелых цепей

Хронические миелопролиферативные заболевания

- **Опухоли** развиваются из СКК,
- Активно **пролиферцруют** в костном мозге одним или более ростками миелоидной линии,
- **Сохраняют способность к дифференцировке и созреванию клеточных элементов** (эффективный гемопоэз), что приводит к повышению числа гранулоцитов, эритроцитов и/или тромбоцитов в периферической крови.

Таким образом, клеточными элементами, составляющими опухоль (морфологический субстрат) являются созревающие и зрелые клетки главным образом гранулоцитопоеза.

Наиболее часто поражаются селезенка и печень, где отмечаются экстрамедулярные очаги кроветворения (лейкозная инфильтрация) и разрушение опухолевых клеток.

Хронический миелолейкоз

**составляет 15-20% всех
миелопролиферативных заболеваний,
встречается в любом возрасте, чаще у лиц
среднего и пожилого возраста.**

Маркер опухолевого клона - Ph-хромосома,
которая образуется в результате трансло-
кации t(9;22) с появлением химерного гена
bcr/abl.

**Аномальная хромосома
обнаруживается во всех клетках
миелопоэза и в В-лимфоцитах,
поэтому **потомство** - гранулоциты,
моноциты, эритрокарициты и
мегакарициты,
принадлежит к опухолевому клону.**

Начальная стадия

Наиболее частые симптомы:

- лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов, промиелоцитов,
- встречаются бласты,
- слабость,
- раздражительность,
- незначительная спленомегалия.

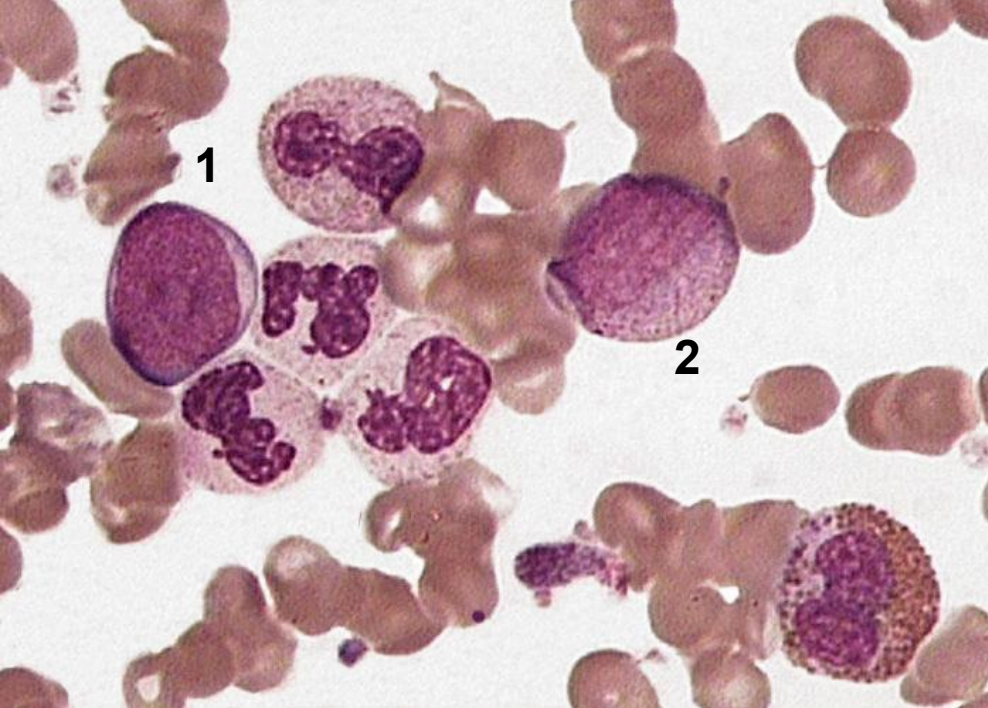
**Большое количество эозинофилов
в крови (костном мозге) позволяет
говорить об эозинофильном варианте
ХМЛ.**

**Редко заболевание начинается
с бластного криза.**

Хроническая стадия ХМЛ

В крови

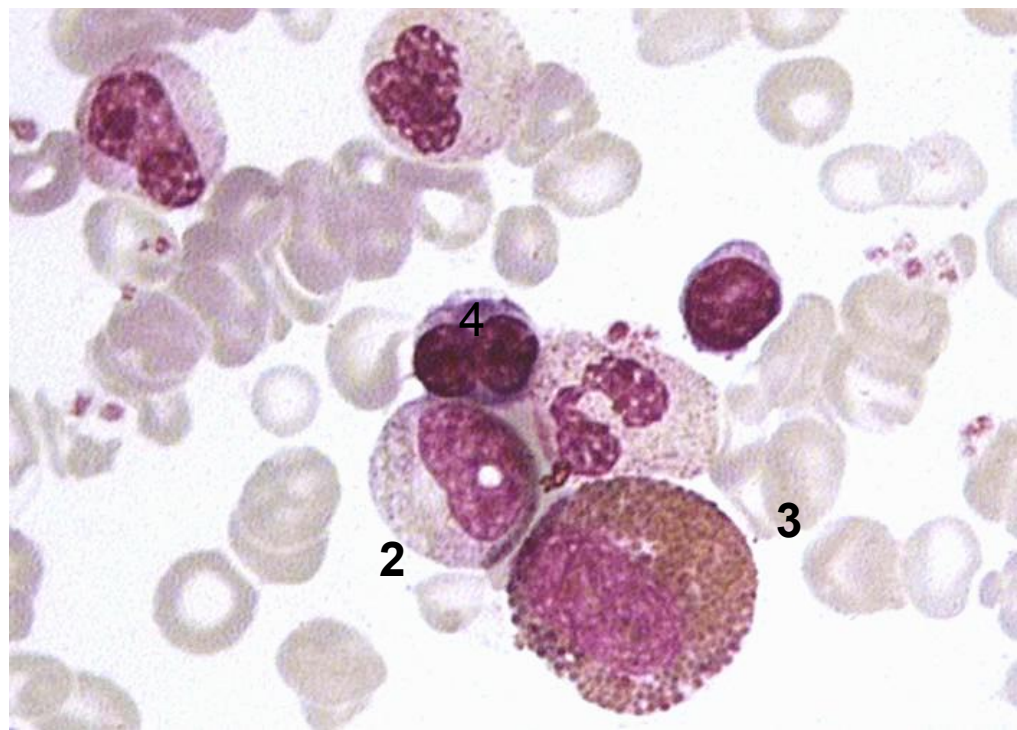
- нейтрофильный лейкоцитоз) со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов,
- бластов обычно 1-3%, но не более 10%,
- частый симптом - увеличение базофилов и/или эозинофилов,
- дисгранулоцитопоз - анизоцитоз, поли- или гипосегментацией, асинхронным развитием ядра и цитоплазмы, нарушением гранулогенеза.



*Периферическая
кровь*

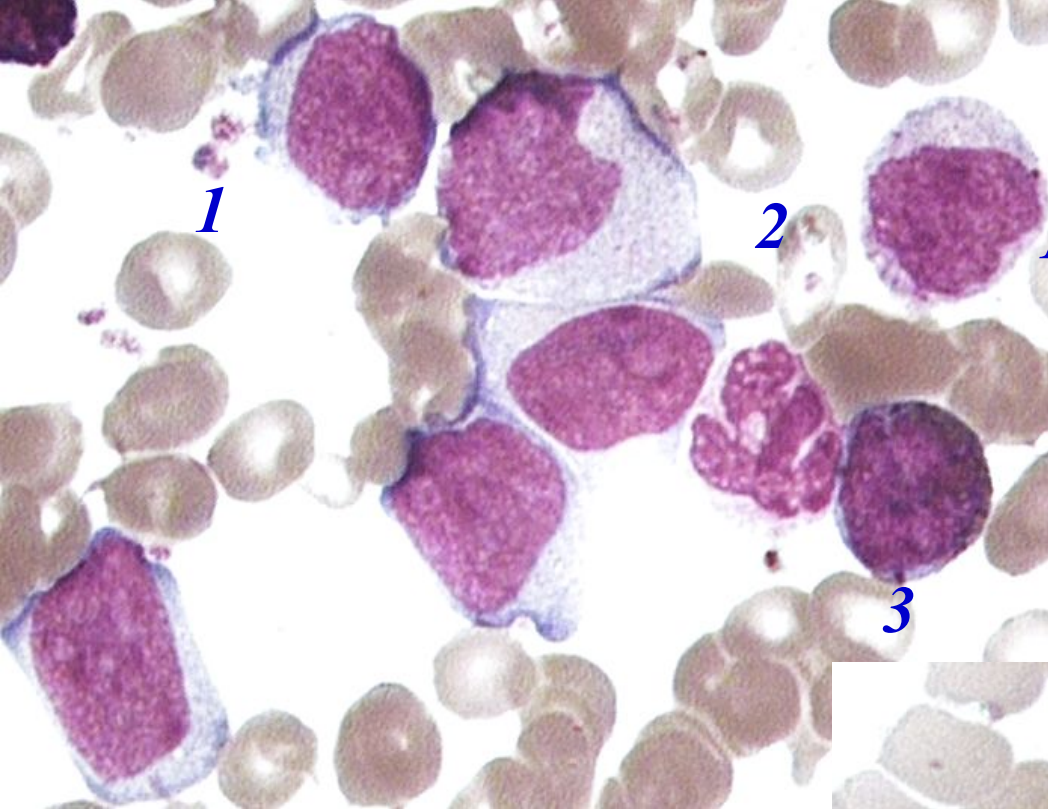
*Хроническая стадия
ХМЛ*

- 1 - бласт,*
- 2 – миелоциты,*
- 3 – эозинофильный
миелоцит,*
- 4 – нормобласт*



Бластный криз

- Увеличение бластных клеток в костном мозге и крови (более 20%)
- Развитие очагов экстрамедуллярного кроветворения с пролиферацией бластных клеток в коже, лимфатических узлах, костях, центральной нервной системе и других тканях
- В 70% случаев ХМЛ бластный криз развивается по миелоидному и в 20-30% - по лимфобластному типу.



*Периферическая кровь.
Бластный криз ХМЛ*

*1 – бласты,
2 – миелоциты,
3 – эозинофильный
миелоцит*

