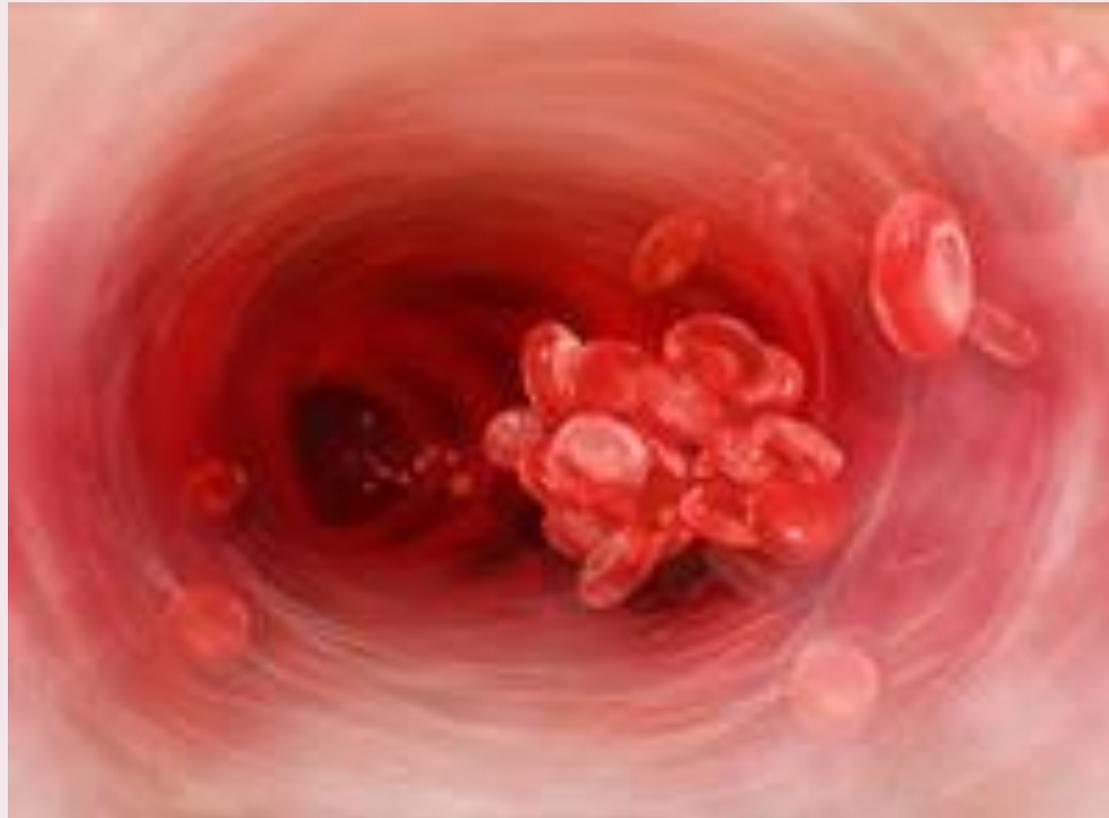


# **Гематология: лейкозы, геморрагические диатезы**



# Вопросы лекции

1. Синдромы при лейкозах.
2. Острые лейкозы.
3. Хронические лейкозы.
4. Геморрагические диатезы.

# Актуальность

В последнее время отмечается рост онкологической заболеваемости, в том числе острым лейкозом, частота которого достигает 5 на 100 000 населения

В связи с отсутствием лейкозной настороженности у врачей, а нередко — с поздней обращаемостью пациентов за медицинской помощью участились случаи поздней диагностики лейкоза

Около 45% случаев приходится на детей 2-6 лет

В детском возрасте в 80-90% случаев ОЛ отмечаются лимфобластные формы, а после 40 лет наблюдается обратное соотношение – у 80 % больных ОЛ выявляется миелоидный вариант заболевания

# Лейкозы

- группа опухолей, возникающих из  
кроветворных клеток





Стволовая кроветворная клетка



Клетка предшественница лимфоцитопоэза



Клетка предшественница миелопоэза



Клетка предшественница В-лимфоцитов



Клетка предшественница Т-лимфоцитов



Клетка, образующая колонию в культуре



Эритропоэтин-чувствительная клетка



Тромбопоэтин-чувствительная клетка



Плазмобласт



Лимфобласт



Монобласт



Миелобласт



Эритробласт



Мегакариобласт

В-лимфоцитопоэз

Лимфоцитопоэз

Проплазмочит

Пролимфоцит

Промоноцит

Базофильные

Нейтрофильные

Эозинофильные

Пронормочит

Промегакариочит

Плазмочит

Лимфоцит

Моноцит

Промиелоциты

Миелоциты

Метамиелоциты

Нормочит базофильный

Нормочит полихроматофильный

Нормочит оксифильный



Мегакариочит

Палочкоядерные клетки

Сегментноядерные клетки

Ретикулоцит

Эритроцит

Тромбоциты

Гистиоцит

Купферовские клетки печени

Альвеолярный макрофаг легких

Свободный и фиксированный макрофаг селезенки

Свободный и фиксированный макрофаг костного мозга

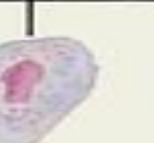
Свободный и фиксированный макрофаг лимфоузлов

Перитонеальный макрофаг

Плевральный макрофаг

Остеокласт

Глиальный макрофаг



Гистиоцит соединительной ткани

Купферовские клетки печени

Альвеолярный макрофаг легких

Свободный и фиксированный макрофаг селезенки

Свободный и фиксированный макрофаг костного мозга

Свободный и фиксированный макрофаг лимфоузлов

Перитонеальный макрофаг

Плевральный макрофаг

Остеокласт

Глиальный макрофаг

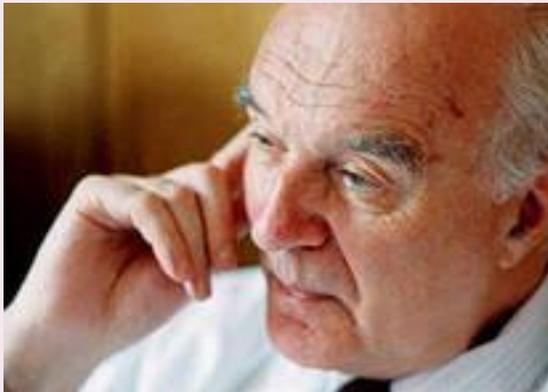
# Миелограмма

Клетки	Содержание
Недифференцированные бласты	0,1-1,1%
Миелобласты	0,2-1,7%
Эритробласты	0,2-1,7%
Нейтрофилы всех генераций	52-69%
Лимфоциты	4,3-13,7%
Мегакариоциты	0-0,6%
Моноциты	0,7-3,1%

# Клоновая теория патогенеза лейкозов



- Впервые концепция опухолевой прогрессии была выдвинута в 1949 году Фулдсом при изучении поведения опухоли молочной железы мышей



- Общие положения опухолевой прогрессии были введены в лейкозологию А.И.Воробьевым в 1965 г.

# Клоновая теория патогенеза лейкозов

лейкозные клетки – потомство одной мутированной клетки

опухолевая прогрессия лейкозов - новые клоны мутантных клеток

период между воздействием лейкозогенного фактора и появлением клинических признаков лейкоза: от 1 до 3 лет (при остром лейкозе), до 20-30 лет (при хроническом лейкозе)

# Острые лейкозы (злокачественные опухоли системы крови)

- опухоль - незрелые элементы крови (бласты)
- Острый лейкоз в силу закономерностей опухолевого роста не может стать хроническим
- Злокачественная опухоль не превращается в доброкачественную!!!

# Хронические лейкозы (доброкачественные опухоли системы крови)

- опухоль - зрелые элементы крови
- в терминальной стадии болезни нередко становятся поликлоновыми, т.е. трансформируются в острый лейкоз

# Этиология

Ионизирующая радиация (острые лейкозы, хронический миелолейкоз)

Химические мутагены: бензол, цитостатики, левомецетин

Вирусы: вирус Эпштейн-Барр, ЦМВ

Наследственность (хромосомные мутации)

# Основные синдромы

Интоксикации (лейкозы)

Анемии (лейкозы)

Лимфопролиферативный (хр. лимфолейкоз,  
лимфогрануломатоз)

Миелопролиферативный

Геморрагический

Инфекционных осложнений

# Синдром интоксикации

Неполноценность  
лейкозных клеток  
↑ распад лейкозных  
клеток

Общая слабость  
Недомогание  
Быстрая утомляемость  
Потливость



# Синдром анемии

Поражение костного  
мозга

↑ кроворазрушения

↓ образования  
эритроцитов, Нв



Общая слабость

Головокружение

Одышка

Шум в ушах

Сердцебиение

Пульс учащенный, слабого  
наполнения

Тоны сердца приглушены

Систолический шум на  
верхушке сердца

# Лимфопролиферативный синдром

Лимфопролиферативный



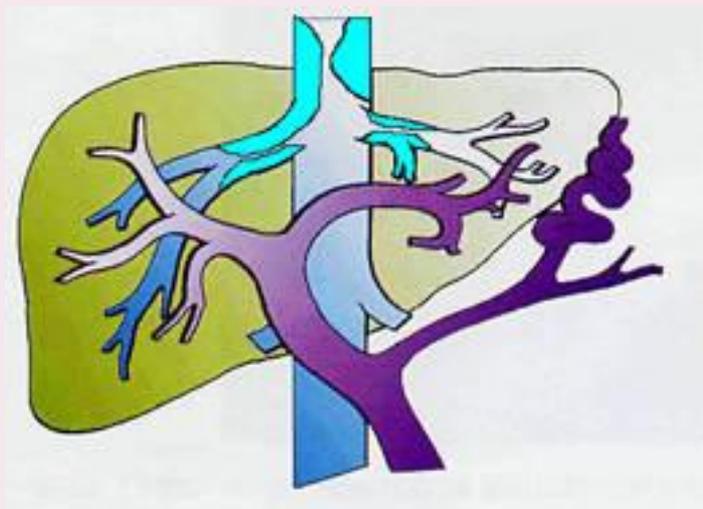
- ↑ л.узлов –  
безболезненные,  
тестоватые
- ↑ селезенки  
(выраженная при  
хр. лейкозах)

# Миелопролиферативный синдром

Миелоидная  
гиперплазия костного  
мозга

Боли в костях (при о.  
лейкозах)

Сочетанное ↑ селезенки и  
печени



# Геморрагический синдром

Поражение костного  
мозга

↓ образования  
тромбоцитов

тромбоцитопения

кровоизлияния на месте  
уколов, травм

кровотечения: носовые,  
маточные



# Синдром инфекционных осложнений

Неполноценность  
лейкозных клеток  
↓ фагоцитоза  
Инфекция

Некротическая ангина  
Пневмонии  
Сепсис



# **Субъективные и физические методы исследования**

**Жалобы** – мышечная слабость, снижение работоспособности, боли в костях, снижение веса, лихорадка, потливость

**Анамнез** заболевания (связь радиацией) и жизни (профессия, средовые факторы и наследственность)

**Осмотр** – геморрагическая сыпь, увеличение лимфатических узлов

**Пальпация и перкуссия** – печени, селезенки

# Дополнительные методы исследования

ОАК, коагулограмма

УЗИ селезенки

Пункция лимфатических узлов

Стернальная пункция (мазок)

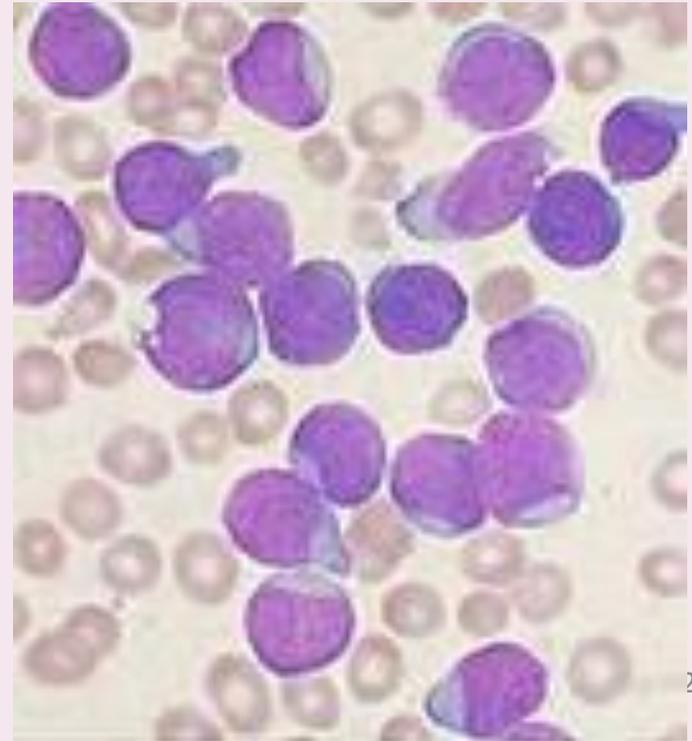
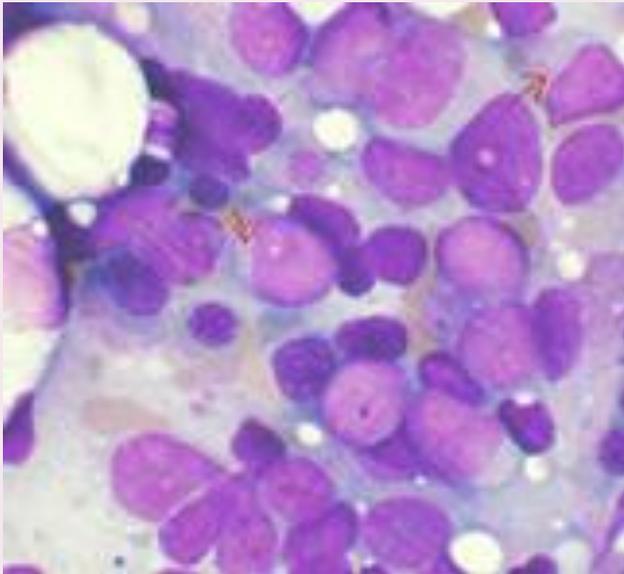
Трепанобиопсия - жировая ткань замещена  
опухолевой (н-р миелоидной)

# Классификация ОЛ

- Миелобластный
- Эритробластный
- Лимфобластный
- Недифференцированноклеточный

# Классификация ОЛ

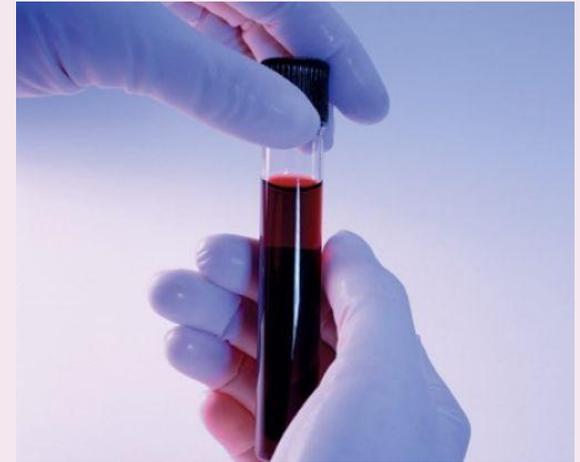
- По количеству лейкоцитов в периферической крови лейкозы могут быть:
- алейкемическими (лейкоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ )
- сублейкемическими (10-50)
- лейкемическими (более 50)



# Течение острых лейкозов

- **Первая атака заболевания** – первый острый период
- **Ремиссия** – нормализация клинической симптоматики не менее 1 мес. В миелограмме не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов
- **Рецидив заболевания** – клиника более выражена и труднее поддается лечению
- **В терминальной стадии** истощение нормального кроветворения, резистентность к терапии

# Гемограмма при ОЛ



- анемия
- тромбоцитопения
- увеличение СОЭ
- лейкоцитоз до  $100 \times 10^9$
- лейкомический провал - в лейкоформуле самые молодые и зрелые формы клеток с отсутствием переходных форм
- отсутствуют эозинофилы, базофилы
- бластные клетки – до 80-90%

# Диагностика ОЛ

## Миелогемограмма:

- сокращение красного и тромбоцитарного ростка кроветворения
- бластные клетки составляют 20-90%

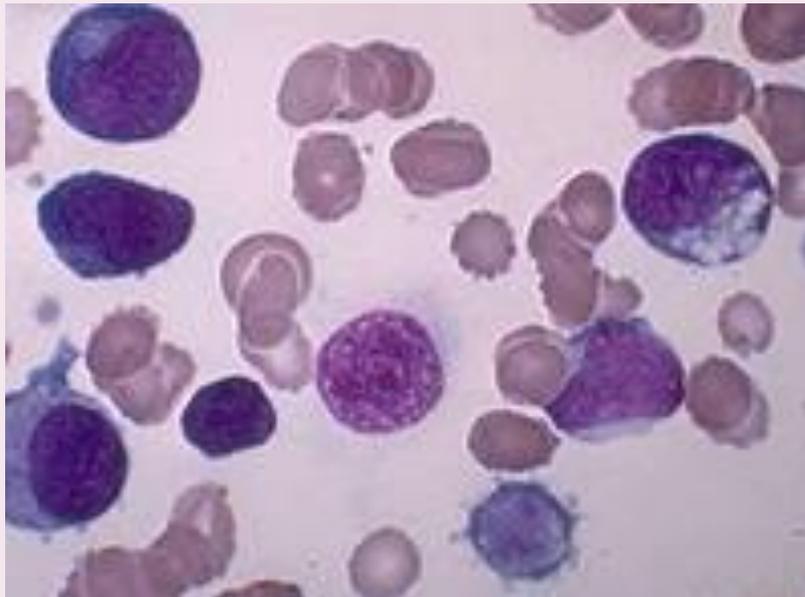


# Хронические лейкозы

- При хронических лейкозах выделяют 3 периода в течении заболевания:
- Начальный
- Развернутой клинико-гематологической картины
- Терминальный

# Хронический миелолейкоз

- опухоль, возникающая из клеток миелоидного ряда
- морфологический субстрат опухоли составляют преимущественно созревающие и зрелые гранулоциты
- встречается наиболее часто в возрасте 20-60 лет



# Начальный период ХМ

- Обычно кратковременный
- Жалоб больные не предъявляют, может быть небольшое увеличение селезенки
- В анализе крови отмечается умеренное увеличение количества лейкоцитов

# Развернутая клинико-гематологическая картина ХМ

- Выраженный астенический синдром, потливость
- Увеличение размеров селезенки и печени (селезенка доходит до уровня пупка)
- В анализе крови - умеренная анемия, количество тромбоцитов повышено или нормально (однако они функционально неполноценны), лейкоциты до  $30 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг влево до промиелоцитов
- В костном мозге преобладают гранулоциты

# Филадельфийская хромосома

Хромосомный маркер опухолевого клона образуется в результате транслокации  $t(9 \rightarrow 22)$  образуется химерный ген *bcr/abl* белок, продукт этого химерного гена, функционирует как тирозинкиназа, идентичная продукту гена *c-abl*, но с повышенной ферментативной активностью

Аномальная хромосома обнаруживается почти во всех клетках миелопоэза

# Клиника

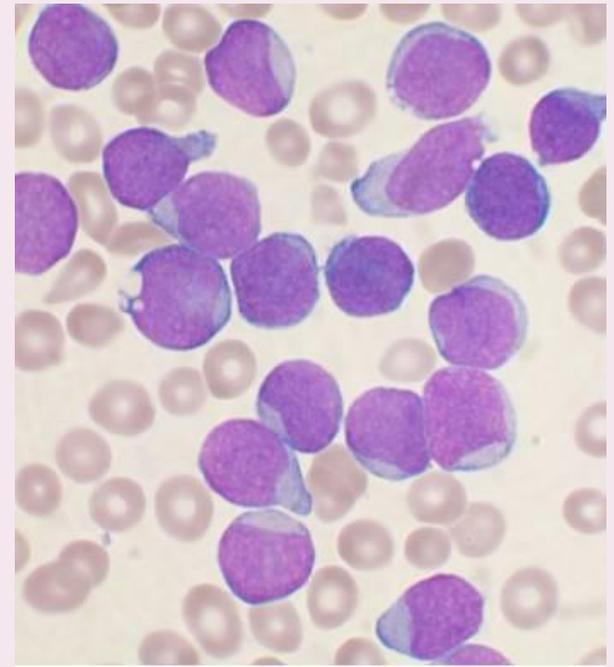
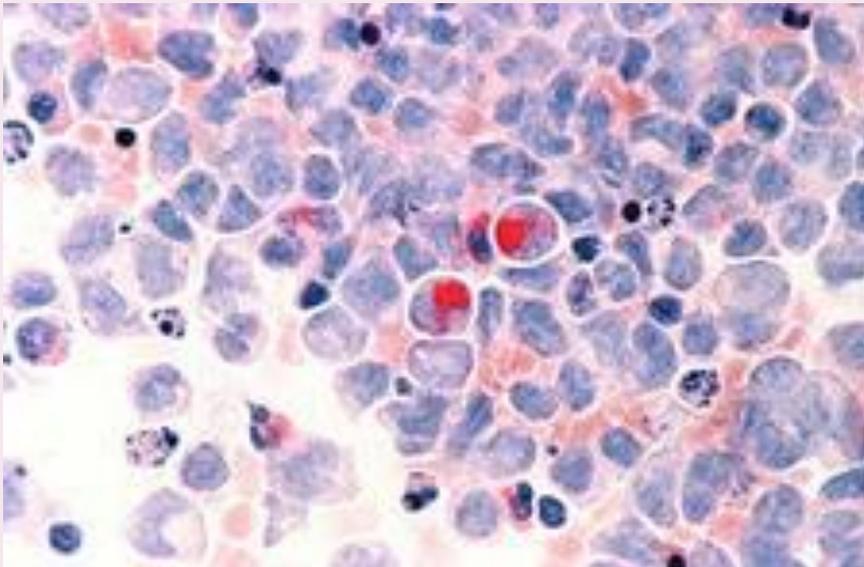
- **Терминальный период** носит название бластного криза, когда хронический лейкоз трансформируется в острый
- В костном мозге большое количество бластов
- Больные погибают от кровоизлияния в жизненно-важные органы или от присоединения вторичной инфекции

# Диагностические критерии ХМ

- 1) сочетанное увеличение размеров селезенки и печени
- 2) постепенным нарастание содержания лейкоцитов в периферической крови
- 3) сдвиг в лейкоцитарной формуле влево до миелобластов и промиелоцитов
- 4) высокой клеточность костного мозга за счет увеличения содержания клеток нейтрофильного ряда с учетом бластных форм и увеличение количества базофилов и эозинофилов
- 5) обнаружение в клетках костного мозга такого маркера, как Ph'-хромосомы

# Хронический лимфолейкоз

- опухоль, состоящая из зрелых лимфоцитов и развившаяся вследствие первичного поражения костного мозга
- Заболевают лица старше 40 лет, у детей ХЛ не встречается



# Клиника ХЛ

## Начальный период:

- жалоб больные не предъявляют
- может определяться увеличение лимфоузлов – шейных, подмышечных
- в анализе крови лейкоцитоз до  $20-30 \times 10^9/\text{л}$ , количество лимфоцитов увеличено до 60-70%
- анемии и тромбоцитопении нет

# Развернутая клинико-гематологическая картина ХЛ

- Характеризуется общей слабостью, утомляемостью, потливостью
- Лимфоузлы увеличиваются в размерах и могут быть видны на глаз
- Увеличиваются печень, селезенка

# Развернутая клинико-гематологическая картина ХЛ

- **В анализе крови** количество лейкоцитов достигает  $100 \times 10^9$ , из них 98-99% - лимфоциты, большое количество клеток Боткина-Гумпрехта – артефакты (полуразрушенные ядра лимфоцитов), при прогрессировании - признаки анемии, увеличение СОЭ
- Миелограмма: резкое увеличение лимфоцитарной метаплазии 30%

# Терминальный период

- крайняя степень анемии, тромбоцитопения
- геморрагический синдром
- смерть наступает главным образом от присоединения инфекции

# Геморрагические диатезы

# Геморрагические диатезы

— синдромы, характеризующиеся избыточной кровоточивостью, обусловленной дефектом одного или нескольких компонентов системы гемостаза

# ГД, обусловленные дефектом тромбоцитарного звена (80%)

- Недостаточное количество тромбоцитов (тромбоцитопении, ниже  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ )
- Функциональная недостаточность тромбоцитов (тромбоцитопатии)
- Сочетанная количественная и качественная патология тромбоцитов

# Иммунные тромбоцитопении

- болезнь Верльгофа (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) - разрушение тромбоцитов за счет действия аутоантител
- на фоне заболеваний: миеломная болезнь, СКВ, хронический агрессивный гепатит

# Петехиально-пятнистый тип (микроциркуляторный)

- Мелкие кожные кровоизлияния
- Возникают при минимальных ушибах (чаще на ногах)
- Могут появляться синяки и кровоподтеки больших размеров – ЭКХИМОЗЫ
- Цветение меняя свою окраску, формируют у больного так называемую «шкуру леопарда»



# Петехиально-пятнистый тип (микроциркуляторный)

- Характерны носовые и десневые кровотечения, могут возникать маточные и почечные кровотечения (опасны при хирургических вмешательствах - экстракции зуба)



# **ГД, обусловленные дефектом коагуляционного звена (18-20%)**

- Недостаточное количество одного или нескольких факторов, участвующих в формировании фибрина
- Недостаточная активность факторов свертывания крови
- При передозировке антикоагулянтов

# Гемофилии

- наиболее часто встречающиеся наследственные геморрагические диатезы коагуляционного звена гемостаза
- Среди коагулопатий около 70% приходится на **гемофилию А**
- Гемофилия А обусловлена наследственным аномалией фактора VIII
- Страдают этим заболеванием мужчины, а женщины являются носительницами и передатчицами гена, сцепленного с X хромосомой, который и отвечает за развитие гемофилии

# Гемофилии

- кровоизлияния в крупные суставы конечностей
- глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы
- обильные и длительные кровотечения при травмах



# Смешанный тип (микроциркуляторно-гематомный)

- наблюдается при ДВС-синдроме
- характеризуется сочетанием первых двух типов, с преобладанием микроциркуляторной кровотоочивости

# Васкулярно-пурпурный тип

- возникает при поражении эндотелия сосудов воспалительного или иммунного характера
- геморрагический васкулит Шенляйна-Геноха
- узелкового периартериит
- васкулиты при инфекционных заболеваниях
- васкулиты при воздействии лекарств



# Васкулярно-пурпурный тип

- Геморрагические высыпания обычно располагаются на коже нижних конечностей, внизу живота и спины
- Высыпания симметричные, яркие
- Характерна легко вызываемая или спонтанная кровоточивость из слизистых оболочек различной локализации

# АНГИОМАТОЗНЫЙ ТИП

- обусловлен кровотечениями из телеангиэктазий или ангиом
- характеризуется упорными кровотечениями (отсутствуют эластическая мембрана и мышечные волокна)
- при надавливании образования бледнеют