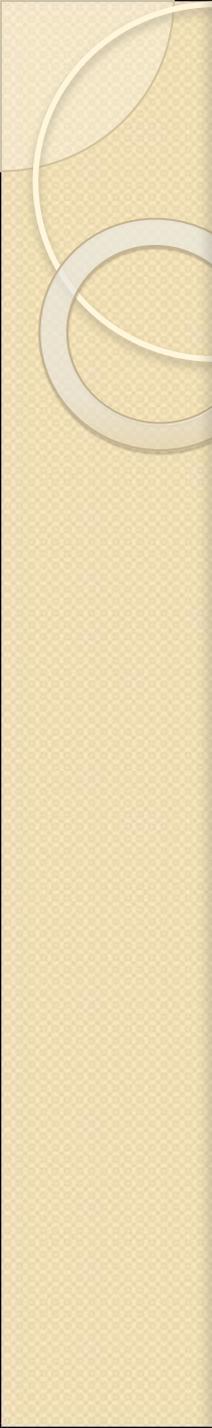




Лейкозы и лейкомоидные реакции

Подготовила врач КДЛ ГБУЗ «ООКБ»
Токарева Елена Михайловна



Лейкозы – опухолевые
клональные заболевания
кроветворной системы с
первичным поражением
КОСТНОГО МОЗГА.

ГЕМОПОЭЗ

Кроветворение – многостадийный процесс дифференцировки клеточных элементов, в результате которого образуются эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, составляющие в норме около 40% объема крови.

Образование и дифференцировка этих клеток осуществляется в **кроветворных органах**: костном мозге, тимусе, селезенке и лимфотических узлах, представляющих единую кроветворную систему.

Схема кроветворения, разработанная И. Л. Чертковым и А. И. Воробьевым (1973г.) выделяет 6 промежуточных классов клеток:

1 класс – полипотентные стволовые клетки (способны развиваться во все виды форменных элементов крови)

2 класс – полустволовые клетки

3 класс – унипотентные поэтинчувствительные клетки (сходны с предыдущими классами, но отличаются по биохимическому содержанию)

4 класс – бластные клетки (все дочерние клетки дифференцируются)

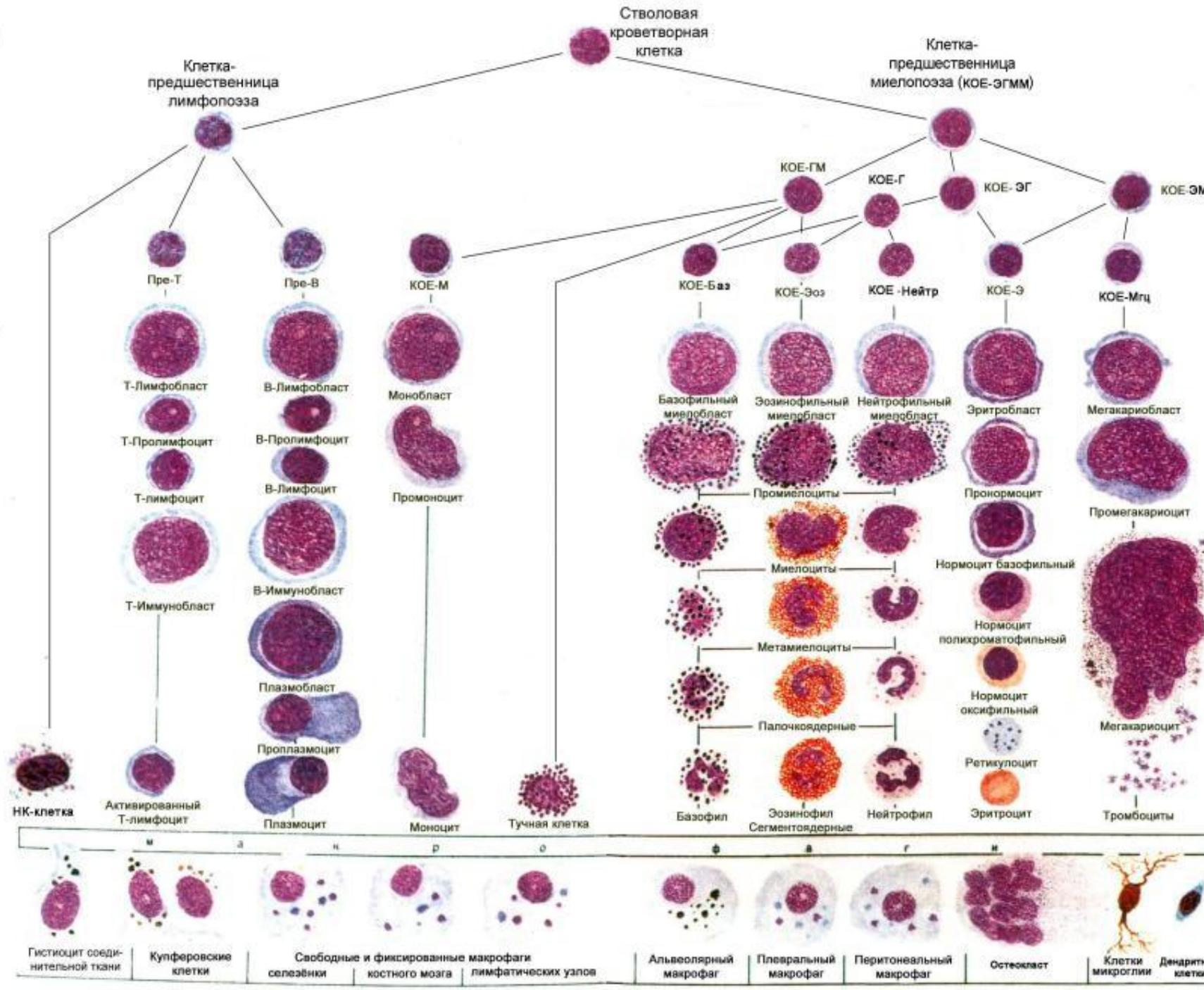
5 класс – созревающие клетки

6 класс – зрелые форменные элементы крови.

Морфологически
нераспознаваемы

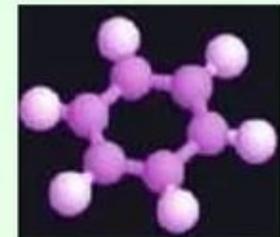
Морфологически
распознаваемы

I
II
III
IV
V
VI



Этиология лейкозов

- Ионизирующее излучение
- Химические канцерогены
- ДНК- и РНК-содержащие вирусы
- Генетические факторы



ЛЕЙКОЗЫ

ОСТРЫЕ

ХРОНИЧЕСКИЕ

ЛИМФО- бластные

МИЕЛО- бластные

ЛИМФО- пролифера- тивные заболевания

МИЕЛО- пролифера- тивные заболевания

В- линейные

Т- линейные

В-I

Т-I

В-II

Т-II

В-III

Т-III

В-IV

Т-IV

M₀

M₁

M₂

M₃

M₄

M₅

M₆

M₇

Лейкозы

Неходжкинские
злокачественные
лимфомы
(лимфосаркомы)

Лейкозы

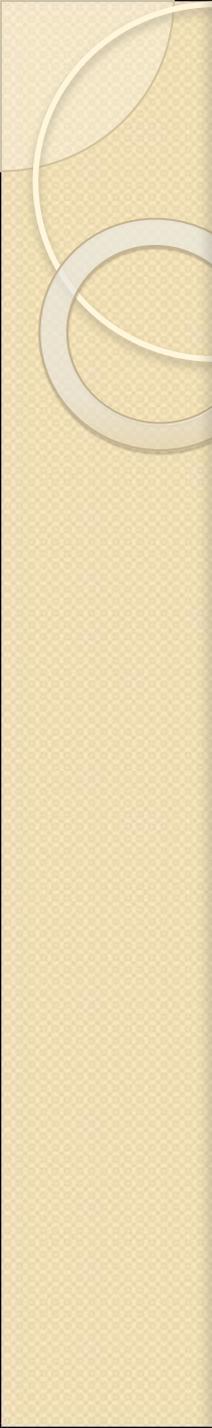
Классификация

Основные формы острых лейкозов

- Лимфобластный
- Миелобластный
- Промиелоцитарный
- Монобластный
- Миеломонобластный
- Плазмобластный
- Мегакариобластный
- Эритромиелоз
- Недифференцируемый лейкоз

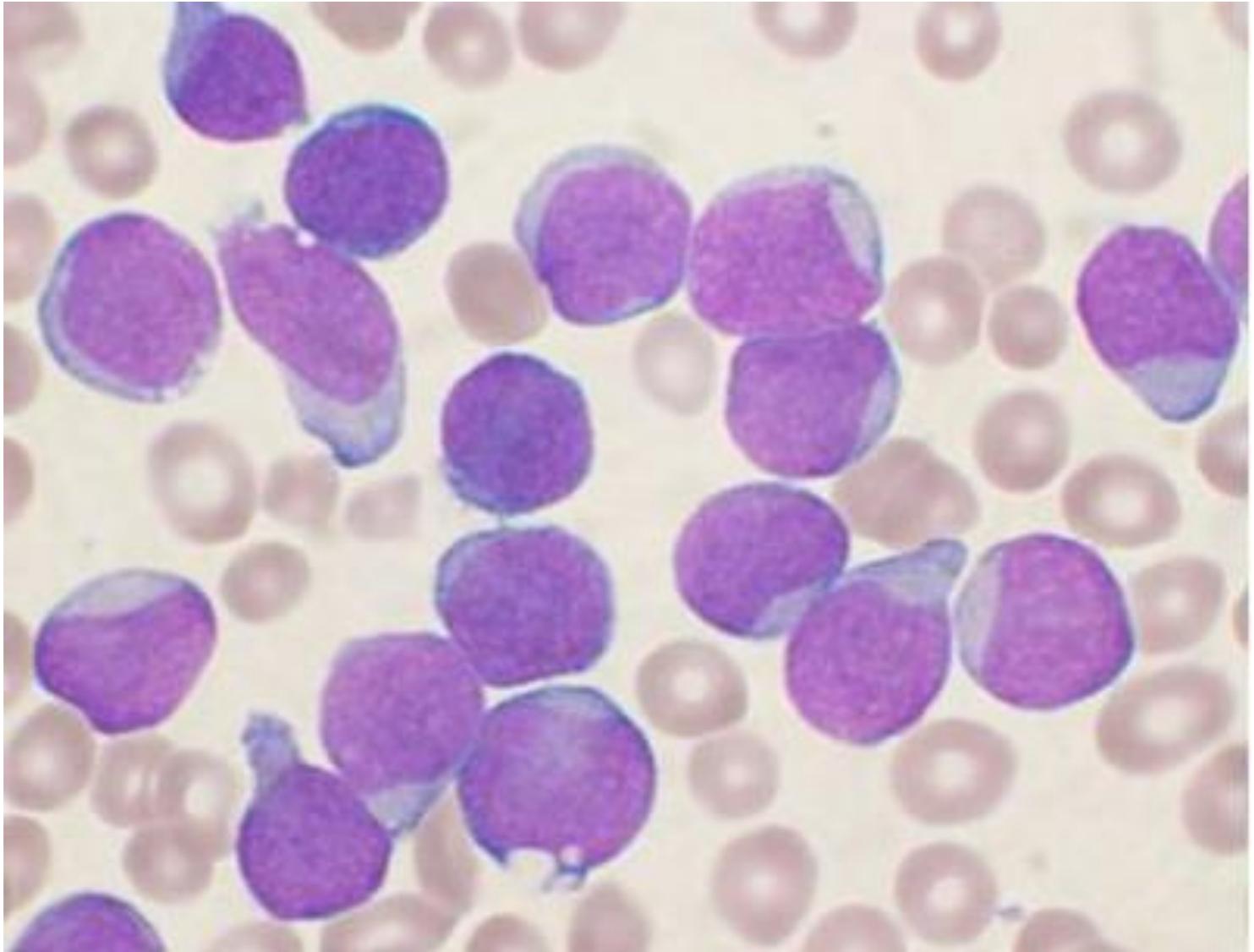
Основные формы хронических лейкозов

- Миелолейкоз
- Лимфолейкоз
- Хр. моноцитарный лейкоз
- Хр. эритромиелоз
- Миеломная болезнь
- Макроглобулинемия Вальденстрема
- Эритремия (полицитемия)
- Остеомиелофиброз



Острый лейкоз - это лейкоз, при котором процесс дифференцировки заканчивается на уровне 2-4 классов, то есть субстрат опухоли представлен молодыми бластными клетками и вид лейкоза будет определяться не морфологией бластов, а только цитохимическими методами и фенотипированием.

Острый лейкоз



ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

Возраст ная группа	ОЛЛ	ОМЛ	ОНЛ
ДЕТИ	~80%	~15%	Острый Недифферен- цированный Лейкоз 1%
ВЗРОСЛ ЫЕ	~ 20-50%	~50-80%	

Лабораторная диагностика

1. ОАК:

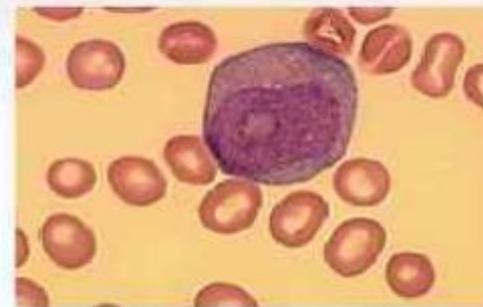
- **Нормохромная, нормоцитарная анемия** (Hb снижается до 50 г/л, эритроциты до 1 млн);
- **Ускорение СОЭ** до 50 -70 мм/ч (может быть и нормальной);
- **Лейкоцитоз** до 100 -200 * 10⁹/л или лейкопения;
- **Наличие бластов**- от 5 до 95%;
- **Лейкемический «провал»**(«зияние»)- отсутствие переходных форм между бластами и зрелыми клетками.
Эозинофильно – базофильная диссоциация- отсутствие в крови эозинофилов и базофилов.
- **Тромбоцитопения**- часто ниже 50000 в 1 мкл.

Морфология бласта.

Бласт- напоминает лимфоцит, 10-20 мкм. Ядерно – цитоплазменное соотношение в пользу ядра.

Структура ядра – нежно – хроматиновая, тонкосетчатая с равномерной окраской и калибром нитей хроматина. В ядре видны нуклеолы от 2 – шт. (это скопления РНК).

Цитоплазма базофильна, характерна азурофильная зернистость красного цвета, которая может кристаллизоваться с образованием палочек Ауэра.



2. Миелограмма

Миелограмма- это процентное отношение всех кроветворных клеток костного мозга (костный мозг получают посредством аспирационной биопсии в области грудины).

Цитологическое изучение пунктата позволяет судить о:

- клеточности костного мозга
- пролиферативной активности
- дифференцировке клеток
- лейкоэритробластическом соотношении
- морфологии гемопоэтических клеток.

При острых лейкозах в *миелограмме* - сдвиг до *бластных клеток*(>20 %- наличие ОЛ,< 5%- полная ремиссия,>5%- костномозговой рецидив).

На данном этапе возможно предположить вариант ОЛ.

3. Цитохимические реакции

Позволяют изучить ферментативную активность в клетках крови, костного мозга, лимфатических узлов и других тканей.

Основой для идентификации служат особенности метаболизма, специфичные для каждого типа клеток.

Цитохимические реакции в онкогематологии используются для:

- Установления варианта острого лейкоза и бластного криза ХМЛ;
- Дифференциальной диагностики идиопатического миелофиброза и ХМЛ;
- Диагностики волосатоклеточного лейкоза и лимфомы селезёнки с отростчатыми лимфоцитами;
- Выявления особенностей метаболизма лейкозных клеток.

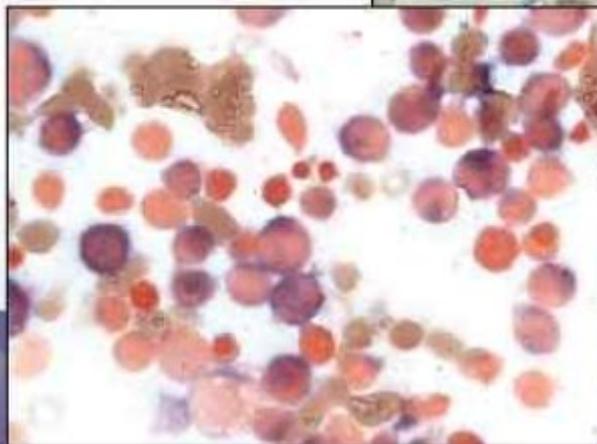
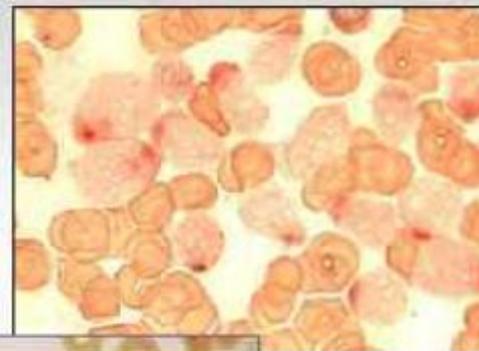
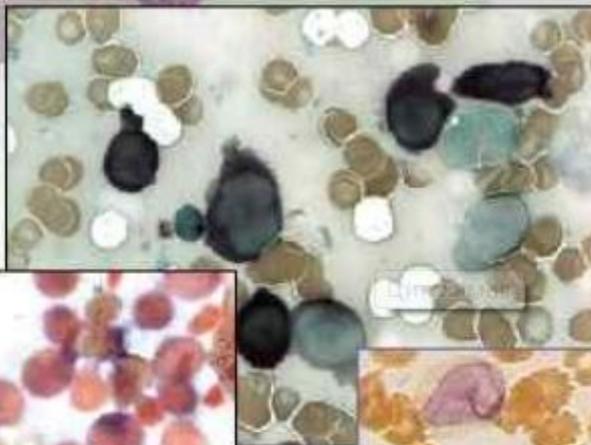
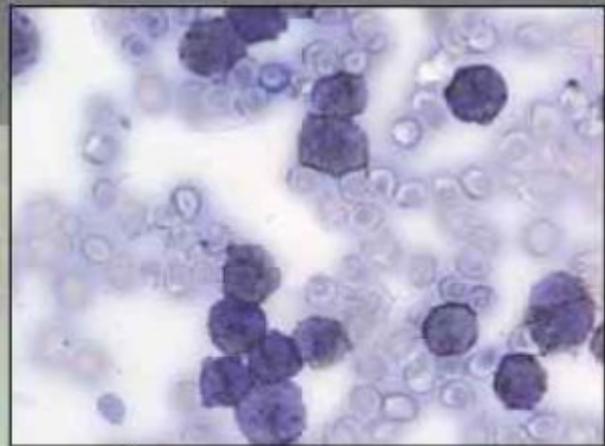
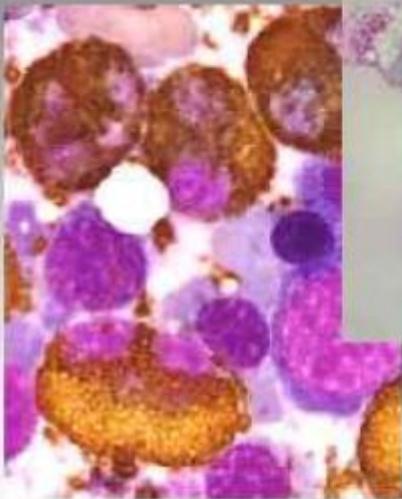
Цитохимические реакции.

Определяемое вещество	Клетки, локализация	Клиническое значение
1. Щелочная фосфатаза	Реакцию дают только зрелые нейтрофилы, ретикулярные клетки, метамиелоциты КМ. Активность ЩФ проявляется в виде серо-чёрных гранул в цитоплазме клеток.	Повышается - при истинной полицитемии, идиопатическом миелофиброзе и бактериальных инфекциях. Понижается при ХМЛ, пароксизмальной ночной гемоглобинурии.
2. Неспецифические эстеразы	Реакцию дают моноциты, макрофаги, эозинофилы. Чёрно-коричневые гранулы на фоне диффузного окрашивания цитоплазмы.	Применяется для идентификации монобластного и моноцитарного типов лейкозов.

Цитохимические реакции

<p>3. Гликоген (PAS-реакция), ШИК-реакция</p>	<p>Реакцию дают молодые клетки гранулоцитарного ряда (миелобласты, промиелоциты, миелоциты). PAS-положительное вещество откладывается в виде красных гранул различного размера в цитоплазме.</p>	<p>Основной метод для дифференциальной диагностики острых лейкозов.</p>
<p>4. Липиды</p>	<p>Реакцию дают все лейкоциты за исключением лимфоцитов. Липиды входят в состав специфической зернистости. Суданофильные гранулы окрашиваются в чёрный цвет.</p>	<p>Для дифференциальной диагностики острых лейкозов.</p>
<p>5. Миелопероксидаза (МПО)</p>	<p>Является маркером клеток миелоидного ряда, локализуется в азурофильных гранулах. Цитоплазма окрашивается в жёлто-коричневый цвет, а ядра в фиолетовый.</p>	<p>Для диагностики острых лейкозов.</p>

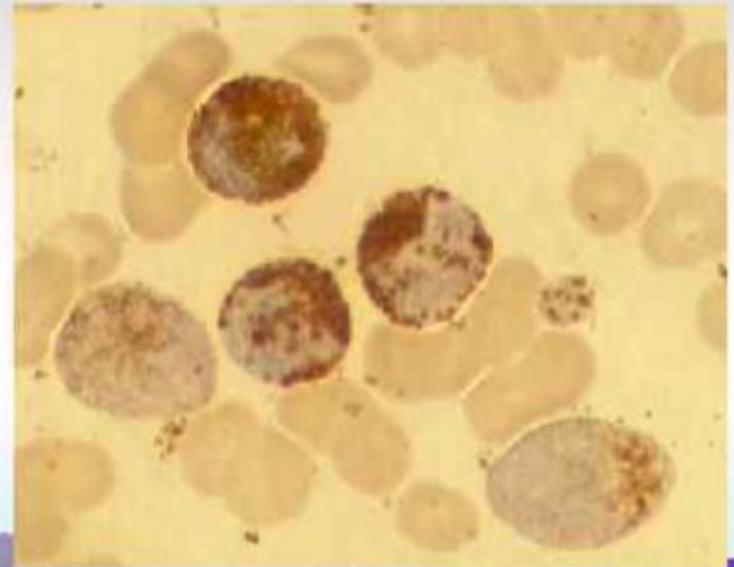
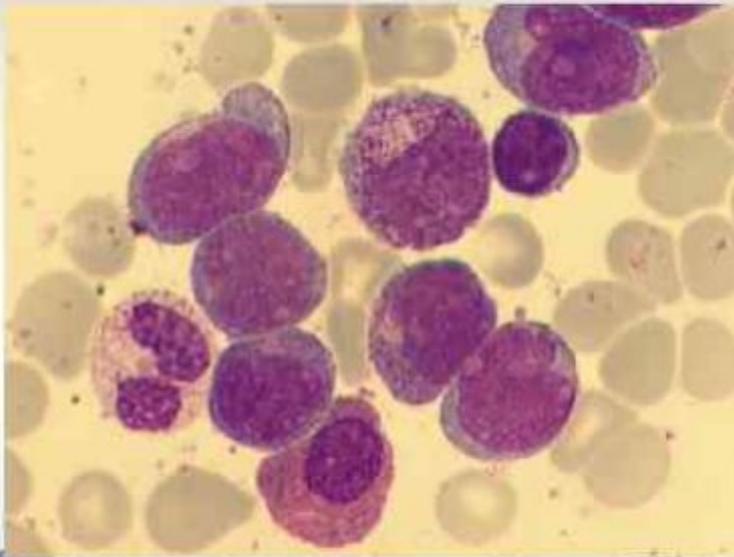
ЦИТОХИМИЯ



ОМЛ, М2 вариант

морфология

миелопероксидаза



4. Иммунофенотипирование

- **Иммунофенотипирование** – определение спектра антигенов поверхностных мембран, цитоплазмы и ядер клеток, относящихся к патологическому клону, т. е. их иммунофенотипа.
- **Иммунофенотипирование применяют для:**
 1. Подтверждения диагноза при недостаточности цитологического и цитохимического методов;
 2. Характеристика иммунофенотипа в начале заболевания с целью дальнейшего отслеживания;
 3. Выделения прогностических групп.

Хронический лейкоз

- - опухоль, исходящая из костного мозга, с частичной задержкой способности кроветворных клеток к дифференцировке. При хронических лейкозах клетки сохраняют способность к дифференцировке до стадии созревающих или зрелых клеток, т.е. морфологическим субстратом опухоли являются клетки V и VI классов.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

На начальной стадии – количество лейкоцитов нормальное или незначительно повышенное, анемия отсутствует, тромбоцитопения отсутствует, абсолютный лимфоцитоз.

На развернутой стадии – нарастает лейкоцитоз, нормохромная анемия и тромбоцитопения, относительный и абсолютный лимфоцитоз.

Происходит увеличение лимфоузлов, печени и селезенки (разрастание лимфоидной ткани).

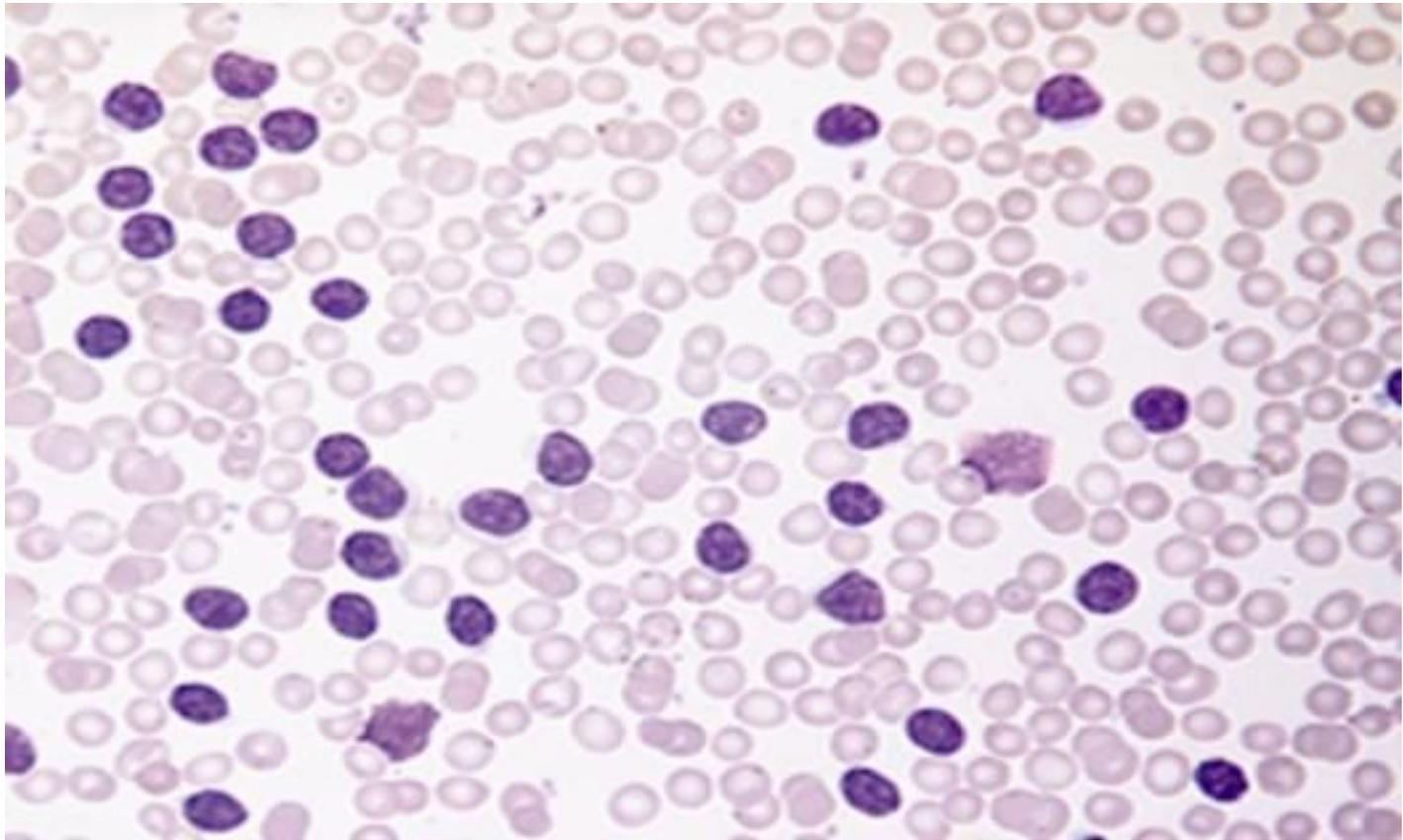
Лейкоцитарная формула – единичные пролимфоциты, лимфоциты – более 45%, наблюдаются тени Боткина-Гумпрехта, нейтропения.

Диагностика хронического лимфолейкоза

- лейкоцитоз со значительно увеличенным содержанием лимфоцитов (до 80 — 90%), лимфоциты малого размера с узкой полоской цитоплазмы.
- появление в мазке теней Боткина — Гумпрехта (раздавленные при приготовлении мазка неполноценные лимфоциты).
- распространение лимфоидной ткани в костном мозге может длительно не угнетать продукцию эритроцитов и тромбоцитов. Даже при лейкоцитозе $100,0 - 10^9/\text{л}$ анемия и тромбоцитопения могут отсутствовать. Они появляются лишь в терминальной стадии.
- аутоиммунная форма гемолитической анемии.



Хронический лимфолейкоз



Хронический миелолейкоз

(ХМЛ) – это злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из клеток-предшественниц миелопоэза, морфологическим субстратом которой являются дифференцирующиеся и зрелые гранулоциты

ХМЛ – первый из описанных лейкозов и первое онкологическое заболевание, при котором у человека обнаружен специфический хромосомный маркер – Филадельфийская или Ph-хромосома (G. Nowell и D. Hungerford, 1960 г., г. Филадельфия)

Диагностика ХМЛ (развернутая стадия)

В периферической крови:

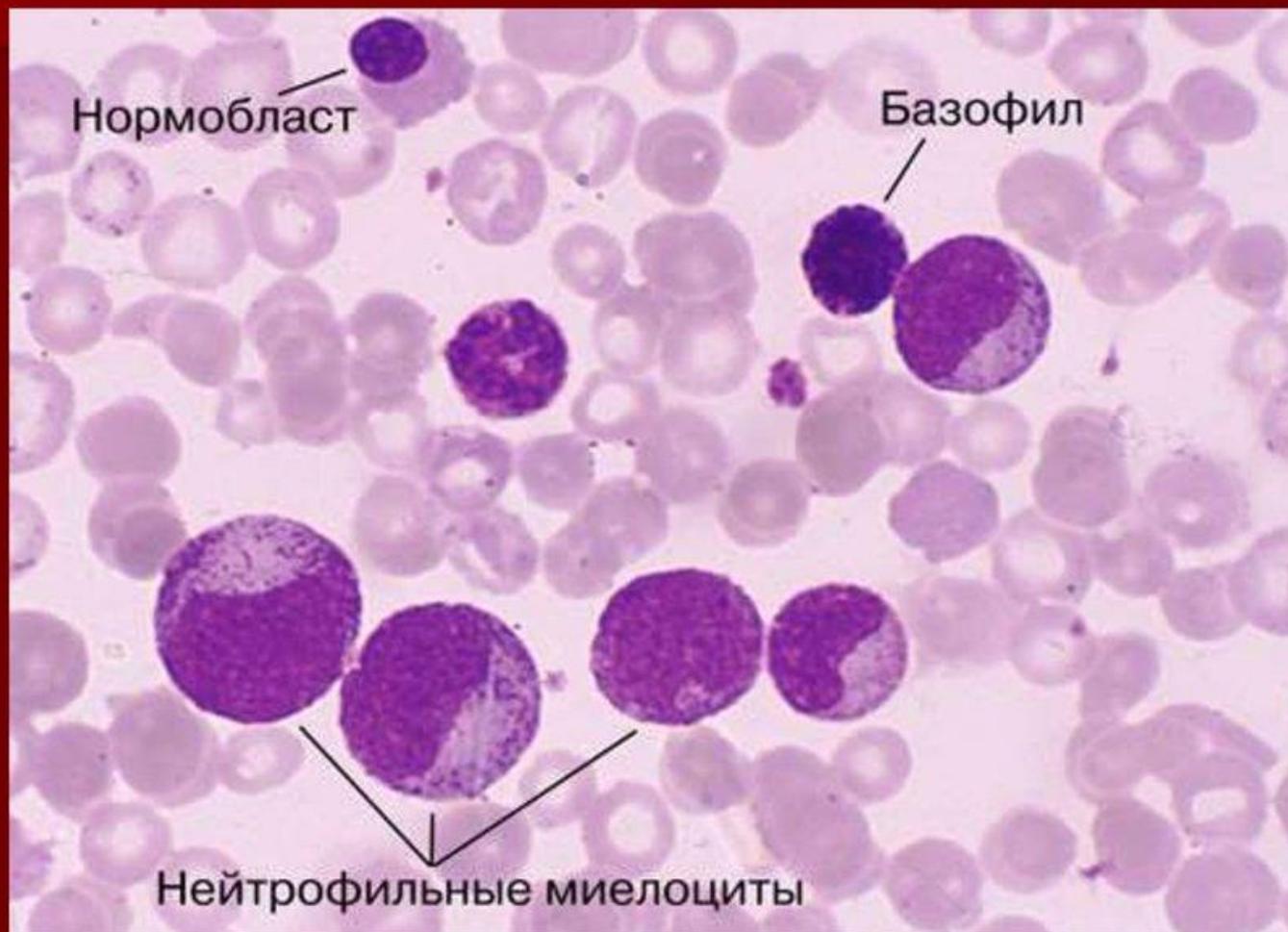
анемия имеет нормохромный характер, нередко выражен анизо- и пойкилоцитоз. В лейкоцитарной формуле представлен весь гранулоцитарный ряд включительно до миелобластов (бластные клетки 5-10%). Количество лейкоцитов достигает $250-500 \cdot 10^9/\text{л}$.

Костный мозг:

- гиперклеточный, Л/Э 20:1 и более
- число незрелых форм гранулоцитов повышается
- количество эритро-кариоцитов уменьшается
- содержание мегакариоцитов в норме

Продолжительность этой стадии без цитостатической терапии составляет 1,5-2,5 года. Клиническая картина при лечении заметно изменяется. Самочувствие больных длительно остается удовлетворительным, сохраняется работоспособность, количество лейкоцитов около $10-20 \cdot 10^9/\text{л}$, прогрессирующего увеличения селезенки не наблюдается. Развернутая стадия у больных, принимающих цитостатики, длится 4-5 лет, а иногда и больше

Мазок крови при хроническом миелолейкозе

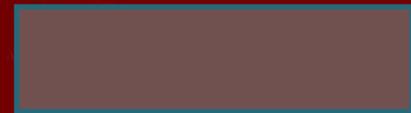


Эритроцитозы

Основные формы	Клинические формы
<p data-bbox="280 321 666 364">I. Абсолютные</p> <p data-bbox="357 392 627 435">Первичные</p> <p data-bbox="357 456 647 499">Вторичные:</p> <ul data-bbox="396 514 666 606" style="list-style-type: none">- вызванные гипоксией <ul data-bbox="396 821 763 1028" style="list-style-type: none">- связанные с повышенной продукцией эритропоэтина <p data-bbox="280 1063 772 1106">II. Относительные</p>	<p data-bbox="840 392 1091 435"><u>Эритремия</u></p> <p data-bbox="840 506 1825 792">“<u>Высотная</u>“ болезнь, обструктивные заболевания легких, врожденные “синие“ пороки, синдром Пиквика, карбоксигемоглобинемия, гемоглобинопатии с повышенным сродством к кислороду</p> <p data-bbox="840 813 1806 1035"><u>Гипернефроидный рак почек</u>, гемангиобластома мозжечка, рак печени, миома матки, опухоли коркового и мозгового слоя надпочечников</p> <p data-bbox="840 1063 1651 1228"><u>Потеря жидкости организмом</u>, эмоциональные стрессы, алкоголизм, системная гипертензия</p>

Эритремия

- Эритремия является миелопролиферативным заболеванием, хроническим, доброкачественно текущим лейкозом, при котором наблюдается повышенное образование эритроцитов, а также нейтрофильных лейкоцитов и тромбоцитов.
- Источник опухолевого роста — клетка-предшественник миелопоэза.



Анализ периферической крови

- Эритроцитоз, увеличение содержания гемоглобина и показателя гематокрита.
ЦП-Н
- увеличение ретикулоцитов.
- Лейкоцитоз, увеличение базофилов
- Тромбоцитоз
- Замедление СОЭ.

Эритремия (болезнь Вакеза)

Эритремия -

Хронический, Доброкачественно Текущий
Лейкоз С Преимущественной
Пролиферацией Эритроидного Роста

Стадии заболевания

-Начальная
-Развернутая - эритремическая
-Терминальная

Клиника. Основные синдромы Плеторический (полнокровие)

Обусловлен увеличением содержания эритроцитов, тромбоцитов, повышением вязкости крови - головные боли, головокружения, кожный зуд, эритромелалгии, склонность к тромбозам, нарушения сердечно-сосудистой системы.

Миелопролиферативный

Обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения в костном мозге - боли в левом подреберье, спленомегалия, гепатомегалия.

Методы диагностики

Анализ крови - увеличение содержания гемоглобина, гематокрита, эритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, в лейкоформуле - нейтрофилез, иногда незрелые гранулоциты

Исследование костного мозга

- стерильная пункция или трепанобиопсия -
тотальная трехростковая гиперплазия
с преобладанием эритропоэзом

Особенности лечения

Терапия - первично-сдерживающая терапия

- панцитоз, спленомегалия - цитостатические препараты (имифос, миелобромол)

Плеторический синдром - кровопускания

Склонность к тромбозам

- антикоагулянты (гепарин), антиагреганты (аспирин, трентал, курантил)



Миеломная болезнь – злокачественная опухоль костного мозга, состоящая из плазматических клеток, которые в результате мутации превратились в злокачественные миеломные клетки.

Клиническая картина.

Заболевание может длительно протекать бессимптомно, сопровождаясь лишь увеличением СОЭ.

Выделяют следующие симптомы заболевания:

1. поражение костей
2. нарушение иммунитета
3. изменение в почках
4. Анемия
5. повышение вязкости крови

Клинико-лабораторные методы диагностики

Клинический анализ периферической крови

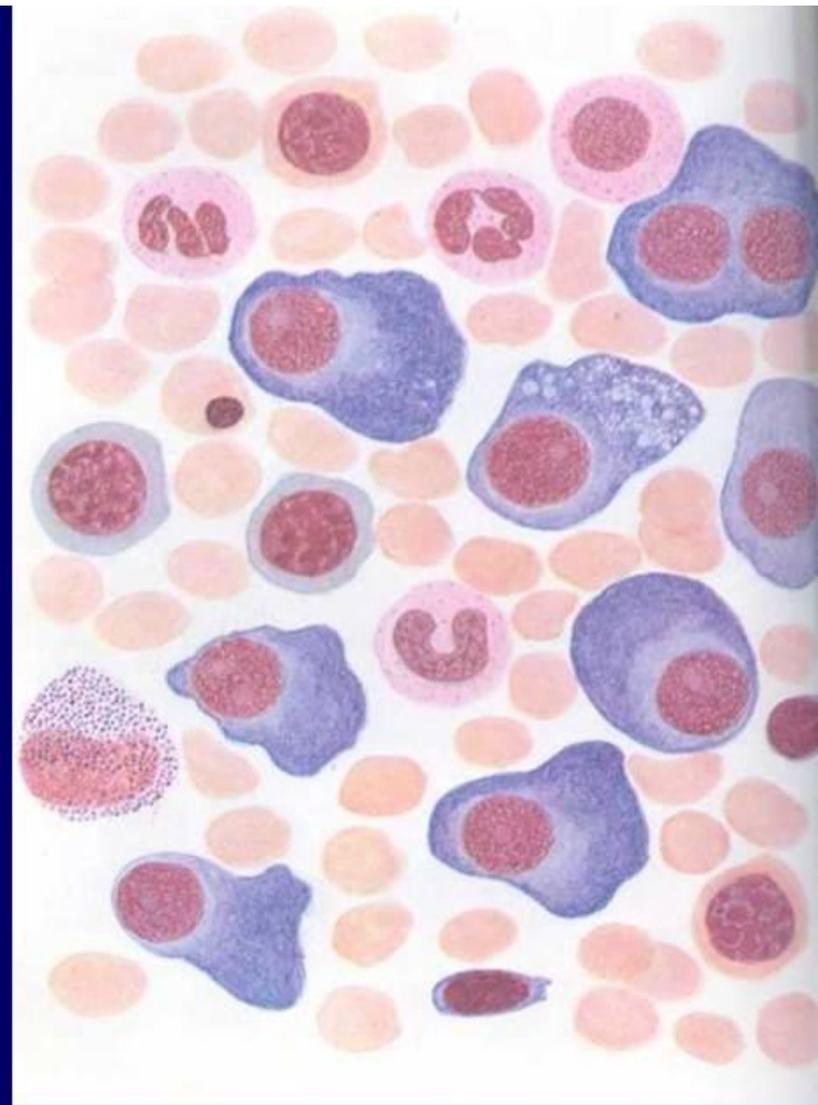
1. резкое и стабильное увеличение СОЭ, порой до 80 – 90 мм/ч
2. анемия нормохромного типа
3. возможна лейкопения (нейтропения)
4. иногда в крови можно выявить миеломные клетки

Цитологическое исследование пунктата костного мозга

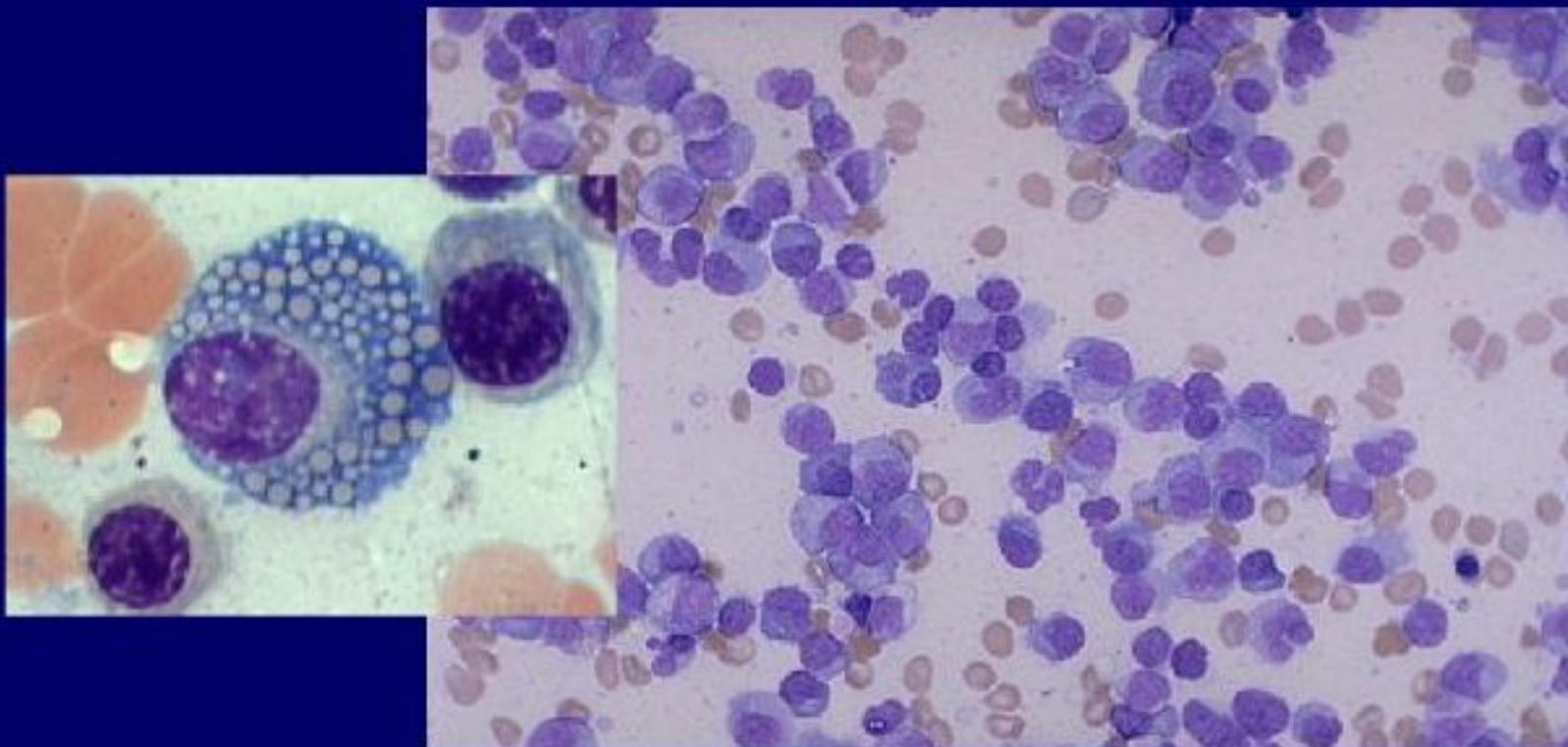
характерно наличие более 10% плазматических атипических клеток типа плазмобластов (миеломных) клеток, отличающихся большим многообразием структурных особенностей



Мазок нормального красного костного
мозга



Мазок красного костного мозга при
миеломной болезни



Мазок костного мозга больного с миеломной болезнью

Лейкемоидные реакции –

патологические изменения состава крови, сходные с картиной крови при лейкозах, но различающиеся по патогенезу.

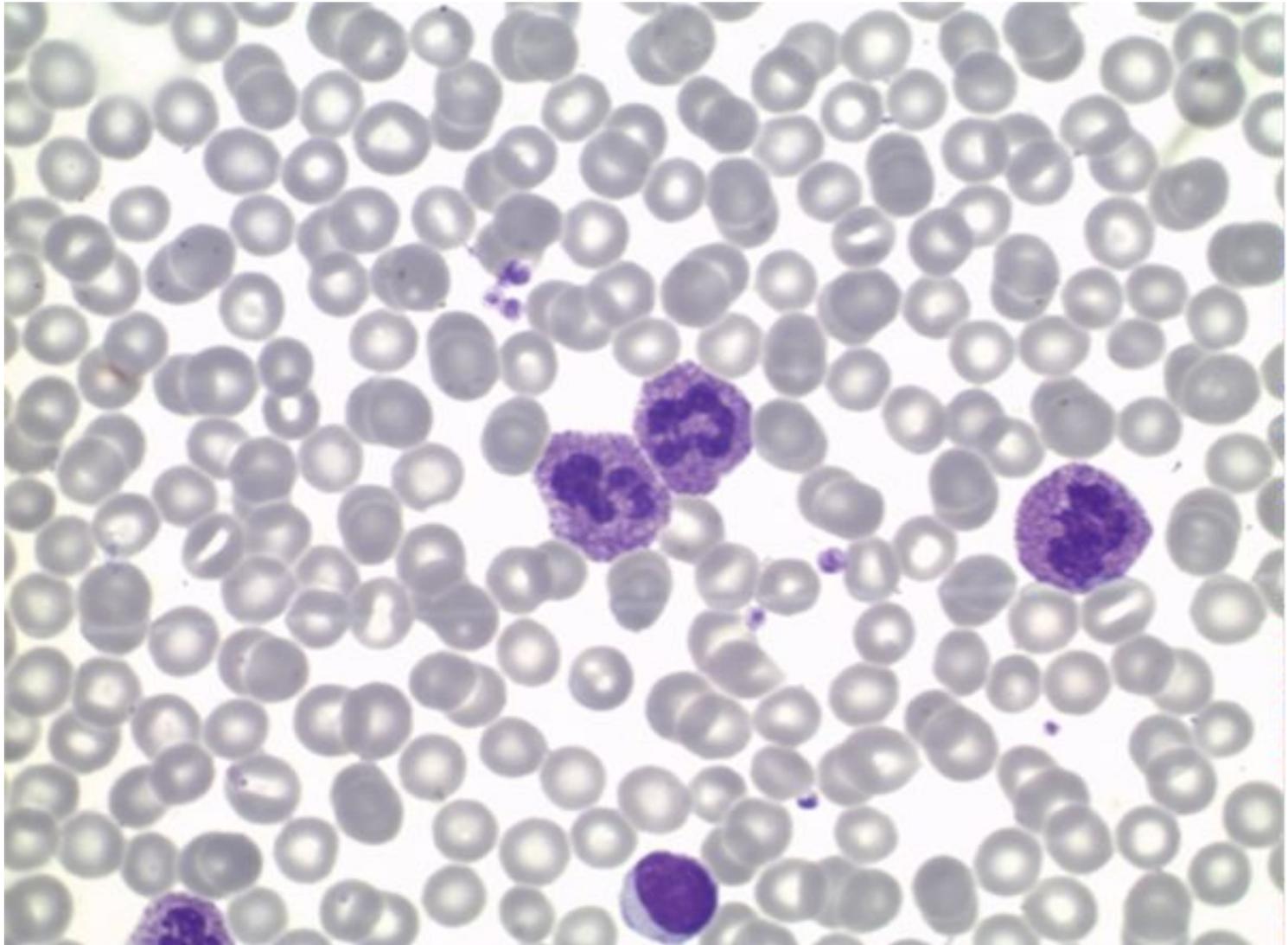
При устранении первопричины происходит нормализация состава крови.

Показатель	Нормальные значения	
	%	$\times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилы палочкоядерные	1–6	0,04–0,3
Нейтрофилы сегментоядерные	45–72	2,0–5,5
Эозинофилы	0,5–5	0,02–0,3
Базофилы	0–1	0–0,065
Моноциты	3–11	0,09–0,6
Лимфоциты	19–37	1,2–3,0

Лейкемоидные реакции нейтрофильного типа встречаются наиболее часто. Основные причины нейтрофилеза (увеличение абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови более $7,5 \times 10^9/\text{л}$ или $>75\%$):

- Инфекции;
- Воспаление неинфекционной природы (инфаркты, васкулиты);
- Острые постгеморрагические и гемолитические анемии;
- Нарушения метаболизма (уремия, кетоацидоз);
- Солидные опухоли;
- Гемобластозы (лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания).

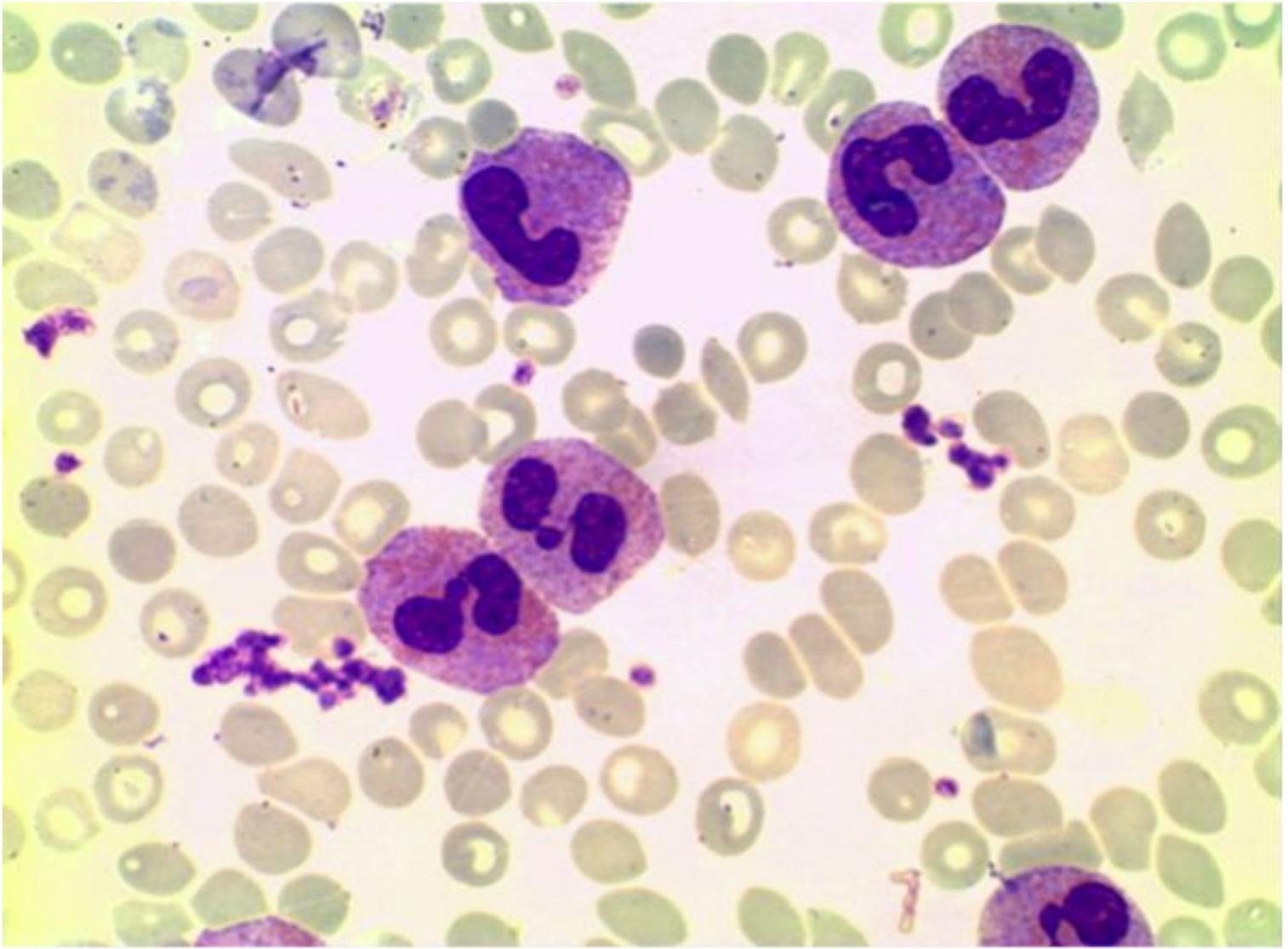
Сегментоядерные нейтрофилы с токсигенной зернистостью.



Лейкемоидные реакции эозинофильного типа по частоте занимают второе место и характеризуются увеличением уровня эозинофилов в периферической крови более $0,45 \times 10^9/\text{л}$ или увеличением содержания эозинофилов в крови более 15 %.

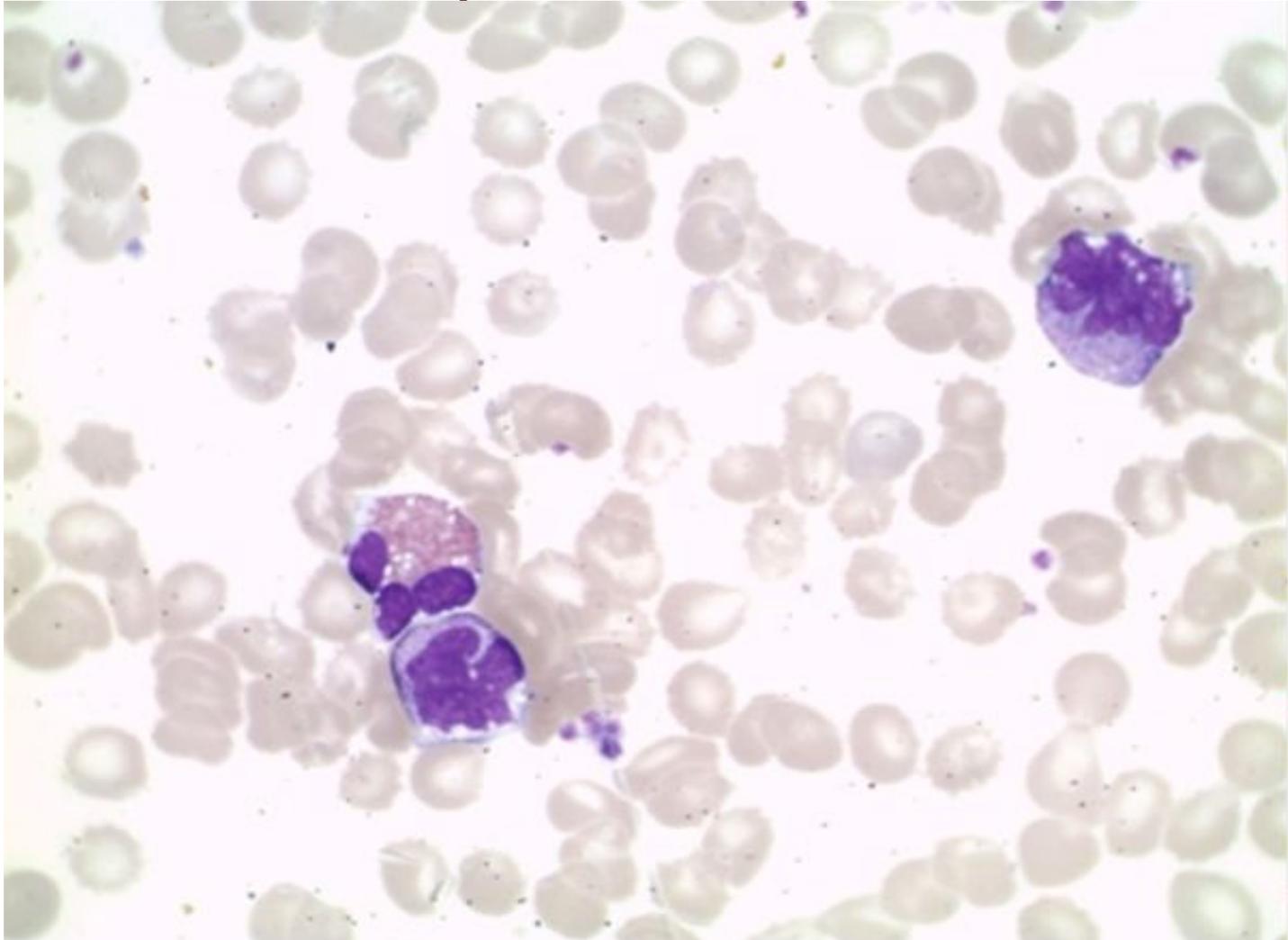
- Причины эозинофилии:
- Аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит);
- Паразитарные инфекции;
- Заболевания соединительной ткани;
- Гемобластозы (лимфома Ходжкина, острый лимфобластный лейкоз);
- Солидные опухоли;
- Легочная эозинофилия;
- Гиперэозинофильный синдром (хронический эозинофильный лейкоз), когда отмечается абсолютное число эозинофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, преимущественно за счет зрелых форм в течении 6 месяцев при отсутствии паразитарных, злокачественных заболеваний и органических поражений.
- В костном мозге эозинофильный росток составляет 40 % и более.

Эозинофильные лейкоциты при гиперэозинофильном синдроме.



- **Лейкемоидные реакции моноцитарного типа** характеризуются увеличением числа моноцитов в крови более $0,8 \times 10^9/\text{л}$.
- Причины моноцитоза:
- Хронические бактериальные инфекции (туберкулез, бруцеллез);
- Протозойные инфекции (лейшманиоз, малярия);
- Гемобластозы (хронический миеломоноцитарный лейкоз ХММЛ).

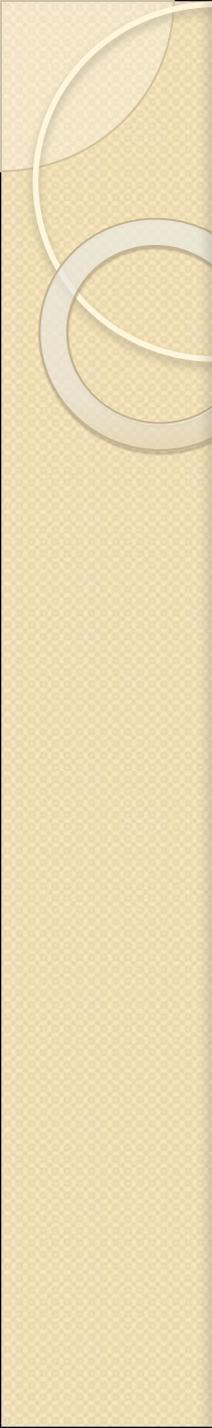
Вакуолизированные моноциты — признак раздражения моноцитарного ростка



Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа характеризуются увеличением количества лимфоцитов свыше $3,5 \times 10^9/\text{л}$. Чаще это наблюдается у детей, переносящих вирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз, краснуха). У взрослых лиц при вирусных инфекциях лимфоцитоз обычно относительный. Абсолютный лимфоцитоз взрослых $>3,5 \times 10^9/\text{л}$ сопровождает лимфопролиферативные заболевания. Дифференциальный диагноз в этом случае проводят с началом хронического лимфолейкоза, единственным проявлением которого является стойкий абсолютный лимфоцитоз свыше $15 \times 10^9/\text{л}$.

Широкоплазменные лимфоциты.
Широкоплазменный лимфоцит с базофилией
(плазматизированные). Встречаются при вирусных
инфекциях, мононуклеозе.



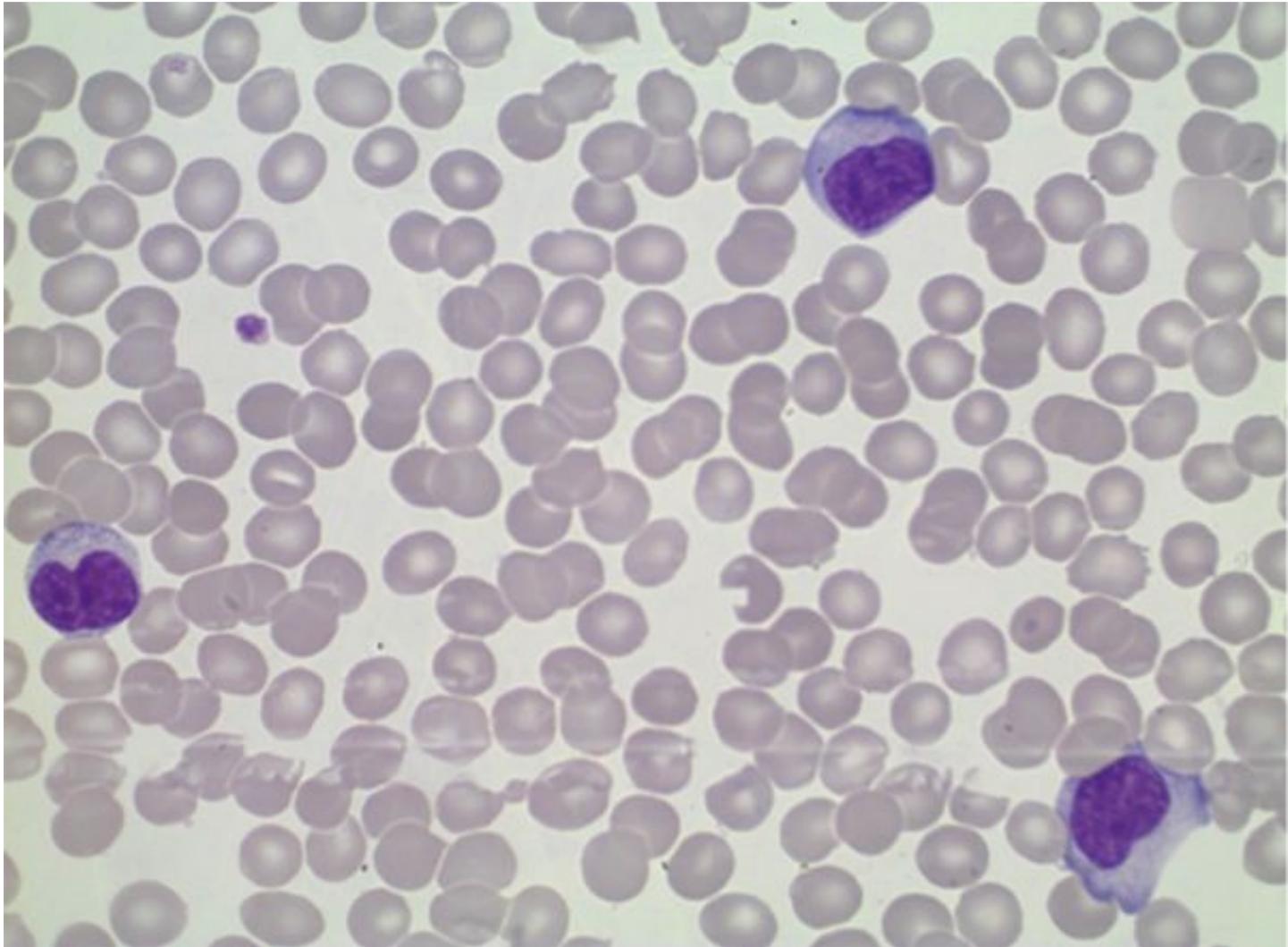


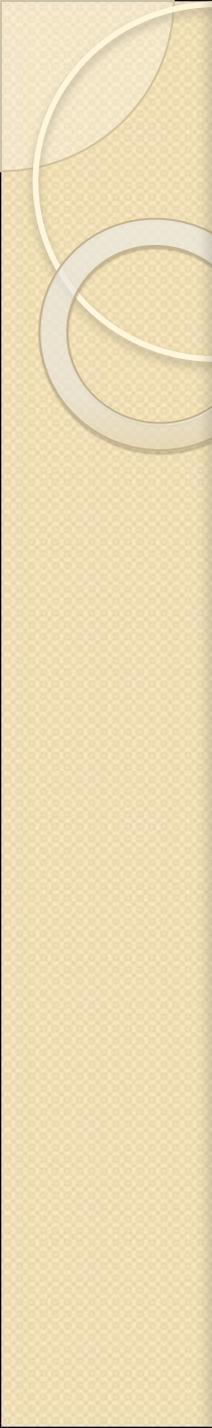
Инфекционный мононуклеоз – острое вирусное заболевание – характеризующееся лихорадкой, поражением зева, лимфатических узлов, печени, селезенки и своеобразными изменениями гемограммы.

Болеют люди от 2х до 35ти лет.

Этиология : вирус Эпштейна-Барра (вирус семейства герпеса)

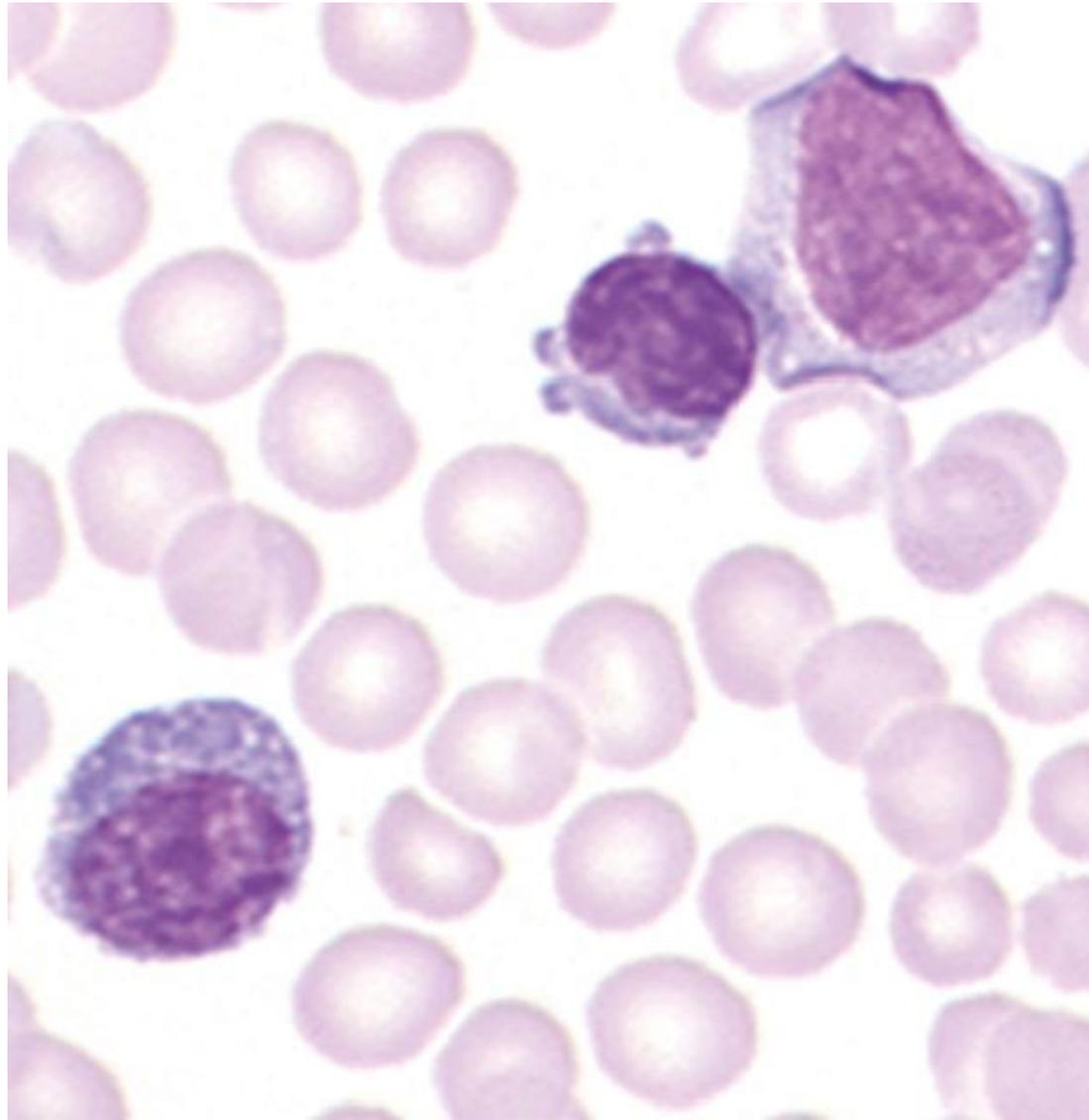
Инфекционный мононуклеоз





Атипичные мононуклеары появляются в п/к на первой неделе заболевания. Диагностическое значение имеют 10 % и более мононуклеаров при обязательном лимфоцитозе 60 % (сумма лимфоцитов и мононуклеаров) в формуле крови. Атипичных мононуклеары представлены крупными лимфоидными клетками с бобовидным ядром, хроматин теряет глыбчатость, приобретая сглаженную структуру, возможны ядрышки. Цитоплазма широкая, пенистая, базофильная с краевой плазматизацией и перенуклеарной зоной просветления.

Мононуклеары



Литература использованная при подготовке презентации

- 1) Клиническая лабораторная диагностика, Том 1, В.В. Долгов, Москва 2017г.
- 2) Гематологический атлас , С.А Луговская, Москва 2004 г.
- 3) Клиническая лабораторная диагностика, А.А. Кишкун , Москва 2010 г.