

Одесский национальный медицинский
университет

кафедра внутренней медицины №1 с курсом
сердечно-сосудистой патологии.

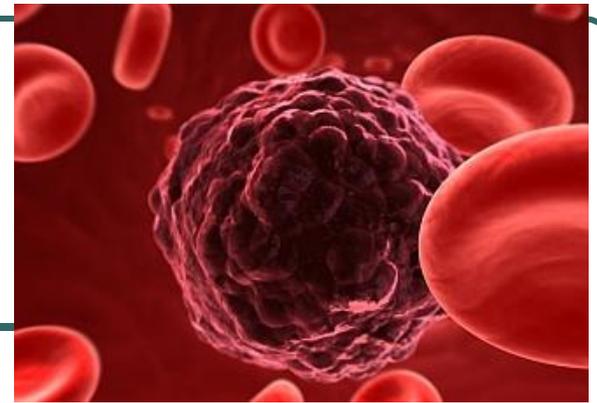
Практическое занятие №27

тема: Острые и хронические лейкомии

Определение

- **Лейкоз** (лейкемия, алейкемия, белокровие, неправильно «рак крови») — клональное злокачественное (неопластическое) заболевание кроветворной системы.
- К лейкозам относится обширная группа заболеваний, различных по своей этиологии. При лейкозах злокачественный клон может происходить как из незрелых гемопоэтических клеток костного мозга, так и из созревающих и зрелых клеток крови.

Классификация



По характеру течения:

- *острые*, из незрелых клеток (бластов),
- *хронические*, созревающие и зрелые клетки;

По степени дифференцировки опухолевых клеток:

- недифференцированные,
- бластные,
- цитарные лейкозы;

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ.

Острый лейкоз - заболевание из группы гемобластозов, злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящую из костного мозга, патоморфологическим субстратом которой являются лейкозные бластные клетки, соответствующие родоначальным элементам одного из ростков кроветворения.

- Клинические проявления острого лейкоза являются следствием
- пролиферации и накопления злокачественных лейкозных бластных клеток, количественно превышающих условный пороговый рубеж (около 1000 млрд), за которым истощаются компенсаторные возможности организма.

Классификация. Острых лейкозов.

- **Острый миелобластный лейкоз (M1)**

Анализ костного мозга:

- бластные клетки составляют не менее 90%;
- созревающие гранулоциты (все гранулоцитарные клетки от промиелоцитов до сегментоядерных) составляют менее 10%.

- **Острый миелобластный лейкоз с частичным созреванием (M2)**

Костный мозг:

- бластные клетки составляют не менее 30%, но менее 90%;
- клетки моноцитарного ростка кроветворения составляют менее 20%;
- созревающие гранулоциты составляют не менее 10%;

- **Острый промиелоцитарный лейкоз (M3)**

- Этот вариант устанавливают на основании типичного морфологического субстрата (характерного вида промиелоцитов в анализе костного мозга) без использования каких-либо дополнительных тестов.

Классификация. Острых лейкозов.

- **Острый миеломонобластный лейкоз (M4)**

Костный мозг:

- клетки миелоидного ростка кроветворения составляют не менее 30%, но менее 80%.

Периферическая кровь:

- клетки моноцитарного ростка кроветворения составляют не менее $5.0 \times 10^9/\text{л}$;

- **Острый монобластный лейкоз (M5)**

Костный мозг:

- клетки моноцитарного ряда гемопоза составляют не менее 80%.

- **Острый мегакариобластный лейкоз (M7)**

- диагноз устанавливают на основании данных электронно-микроскопического исследования бластных клеток или на основании данных иммунофенотипирования.

- **Острый ранний миелобластный лейкоз (M0)**

- диагноз устанавливают на основании отрицательных результатов всех цитохимических окрасок бластных клеток или на основании данных иммунофенотипирования.

Лейкемии

Генетические
аномалии

Онковирусы

Радиация

Эндо- и экзотоксины

Лекарства

Этиология. Химическая теория.

Согласно ей в организме образуются эндогенно или проникают извне вещества — так называемые канцерогенные (лейкозогенные) углеводороды. Экспериментально модели лейкозов удается воспроизвести у мышей введением им либо липоидных экстрактов из печени людей, умерших от лейкоза, либо канцерогенных углеводородов (например, 1, 2, 5, 6-дибензантрацен, 9, 10-диметил-1, 2-бензантрацен, 1, 2-бензпирен и метилхолантрен). Имеются указания на то, что чувствительность мышей к лейкозу повышается при нарушении баланса гормонов (после введения избытка эстрогенных гормонов, удаления надпочечников).

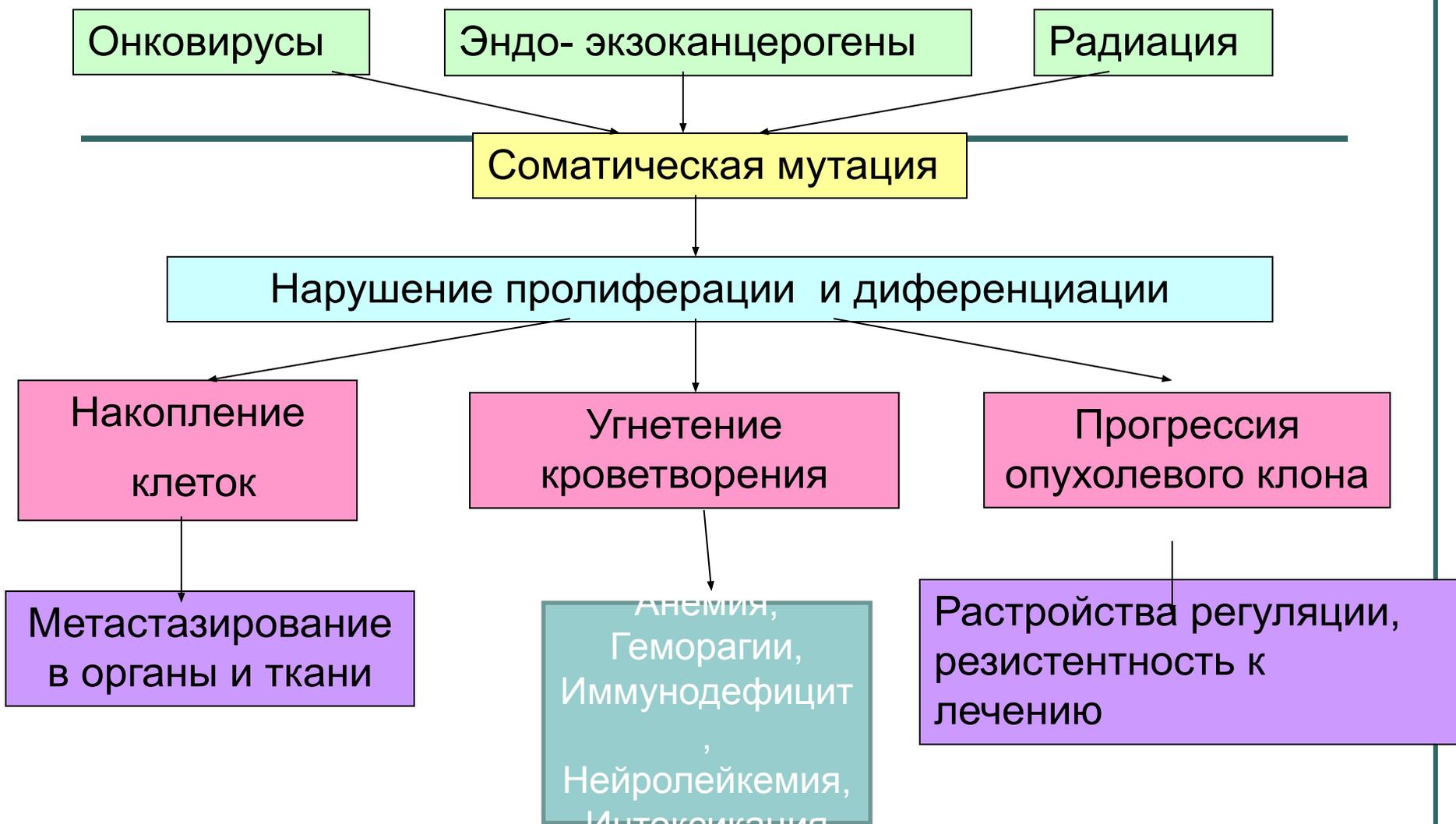
Патогенез 1/2.

- В основе патогенеза острых лейкозов лежит мутация стволовой клетки крови, что влечет за собой практически полную потерю потомками мутировавшей клетки способности к созреванию. Мутантный клон автономен от каких-либо регулирующих воздействий организма и достаточно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз.
- С момента мутации до момента появления клинических и лабораторных признаков заболевания проходит в среднем 2 месяца. За этот период времени количество опухолевых клеток увеличивается с 1 (родоначальница мутантного клона) до 10^9 -- 10^{12} . Масса такого количества клеток составляет около одного килограмма. Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток, и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови зрелых клеток с развитием анемии, гранулоцитопении, лимфопении, моноцитопении и тромбоцитопении, что будет проявляться соответствующей клинической картиной.

Патогенез 2/2.

- Уменьшение количества эритроцитов влечет за собой развитие анемического синдрома. Уменьшение или полное исчезновение зрелых гранулоцитов, приводит к развитию иммунодефицита и инфекционных осложнений. Свой вклад в патогенез инфекционных осложнений вносят также лимфопения и моноцитопения. Тромбоцитопения лежит в основе кровоизлияний и кровотечений.
- В ряде случаев опухолевые клетки не нуждаются в строго необходимом для нормальных гемопоэтических клеток стромальном микроокружении. Они могут покидать костный мозг и образовывать колонии опухолевого гемопоэза в других органах и тканях (селезенке, лимфоузлах, печени, центральной нервной системе, легких, коже, слизистых оболочках). Инфильтрация опухолевыми клетками органов и тканей относят к проявлениям пролиферативного синдрома. Степень злокачественности опухолевых клеток при остром лейкозе с течением времени возрастает (как и для других групп опухолей, для острых лейкозов правомочен закон опухолевой прогрессии). Поскольку опухолевые клетки при острых лейкозах, в большинстве вариантов, изначально имеют выраженный дефект созревания, то большая злокачественность часто проявляется появлением экстрамедуллярных очагов кроветворения, увеличением пролиферативной активности, развитием резистентности к проводимой терапии. В основе озлокачествления лежат вторичные мутации в опухолевых клетках. Это наглядно демонстрируют результаты цитогенетического исследования, выявляющего на ряду с изменениями хромосом, имевшими место в начале заболевания, появление дополнительных поломок по мере течения заболевания.

Патогенез лейкемий



Клинические проявления.

Клинические проявления одинаковы для всех вариантов острых лейкозов и могут быть довольно полиморфными. Начало заболевания может быть внезапным или постепенным. Для них не существует характерного начала, каких-либо специфических клинических признаков. Только тщательный анализ клинической картины позволяет распознать скрывающееся под видом «банального» заболевания более серьезное.

Характерна комбинация синдромов недостаточности костного мозга и признаков специфического поражения.

В связи с лейкозной инфильтрацией слизистых оболочек полости рта и ткани миндалин появляются некротический гингивит, тонзиллит (некротическая ангина). Иногда присоединяется вторичная инфекция и развивается сепсис, приводящий к смерти.

Тяжесть состояния больного может быть обусловлена выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом, дыхательной недостаточностью (вследствие сдавления дыхательных путей увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами).

Использование активной цитостатической терапии повлияло на течение острых лейкозов, то есть привело к индуцированному лекарственному патоморфозу. В связи с этим в настоящее время выделяют следующие клинические стадии заболевания:

- первая атака,
- ремиссия (полная или неполная),
- рецидив (первый, повторный).

*Клиническая симптоматика
развернутой стадии ОЛ
складывается из 5 основных
синдромов:*

- **1. гиперпластического**
- **2. геморрагического**
- **3. анемического**
- **4. интоксикационного**
- **5. инфекционных осложнений**

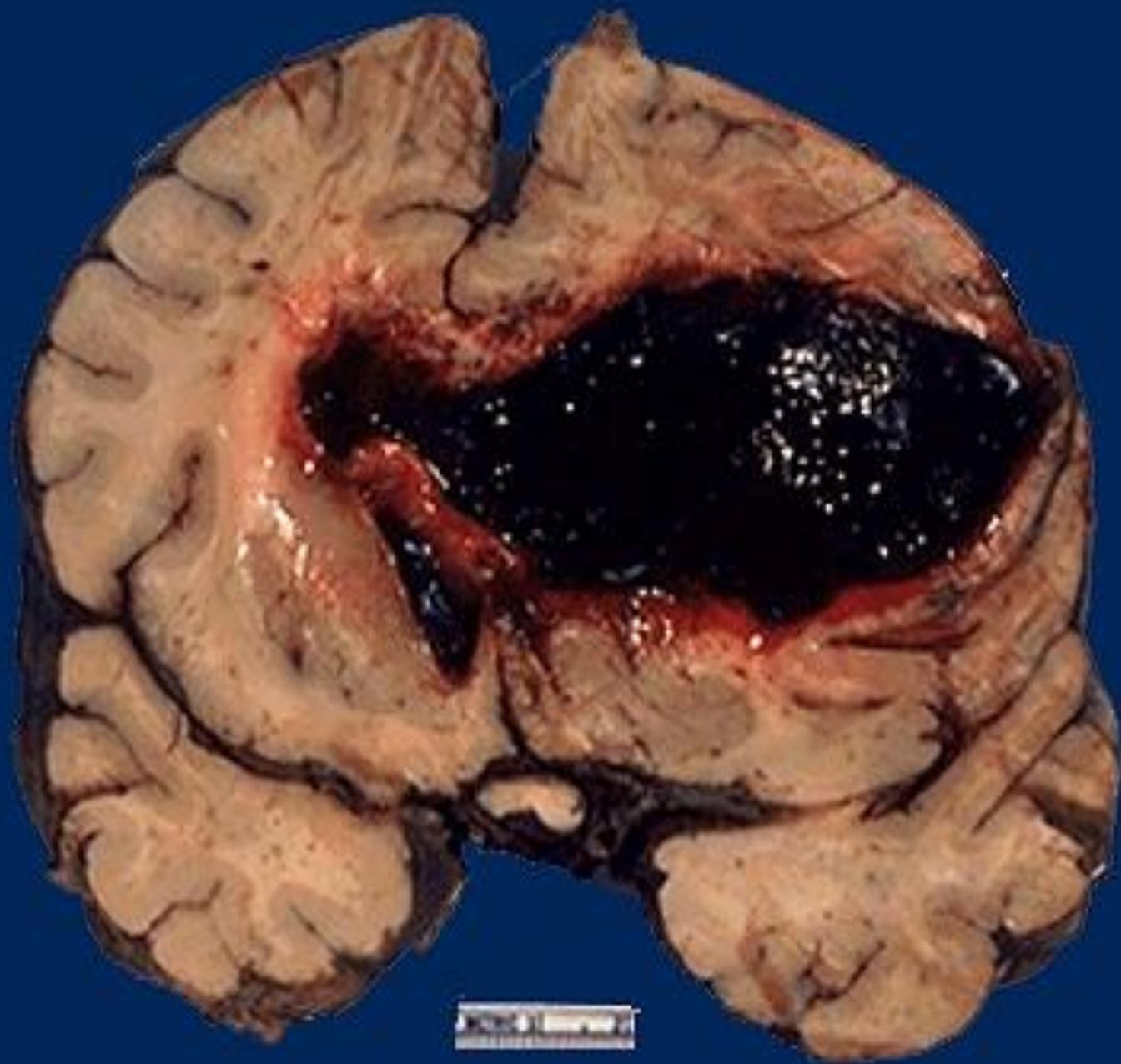
Гиперпластический синдром

проявляется умеренным и безболезненным увеличением

лимфоузлов, печени, селезенки (30-50%), у 1\4 больных — увеличение миндалин, лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. появляются кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек.

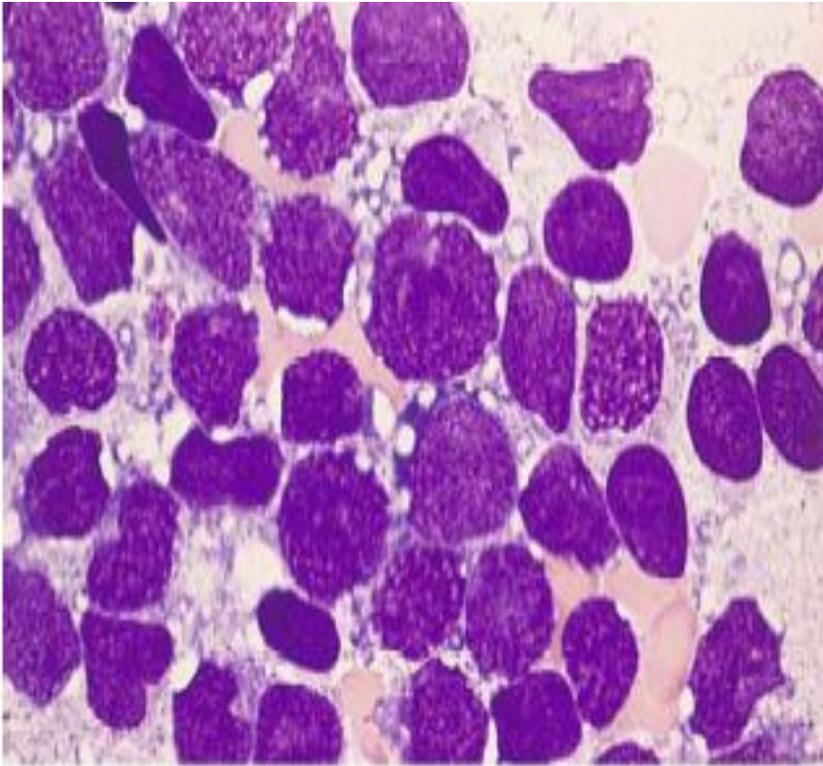
Геморрагический синдром





- Кровоизлияния очень часто сопровождаются неврологическими нарушениями, острыми расстройствами мозгового кровообращения.
- — Инфекционные процессы., наблюдаемые у 80-85% больных ОП, являются грозным, труднокупируемым осложнением. Наиболее многочисленная группа инфекционных осложнений бактериального происхождения 70-80%, включающая пневмонии, сепсис, гнойные процессы. Тяжелые инфекционные осложнения вирусного и грибкового генеза наблюдаются реже у 4-18 и 18-30% больных. В последнее время уменьшилась роль стафилококковой инфекции и возросло значение грамотрицательной флоры. количество грибковых инфекций обнаруживает тенденцию к увеличению До20%. Вирусные инфекции стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса.

Лабораторные критерии ОЛ



Критерием
постановки
диагноза острой
лейкемии есть
наличие **более**
20% бластных
клеток у костном
мозке

ЛЕЧЕНИЕ ОЛ.

- Современный этап химиотерапии отличается применением программ, составленных в зависимости от патоморфологических форм, особенностей течения заболевания. Эти программы позволили добиться ремиссии у 80-95% детей и 60-80% взрослых. Основное в лечении – цитостатическая терапия, направленная на максимальное уничтожение опухолевых клеток.

- В комбинированной цитостатической терапии различают следующие этапы:
-

- 1. индукция ремиссии
- 2. консолидация ремиссии
- 3. профилактика нейролейкемии
- 4. лечение в ремиссию
- 5. постиндукционная терапии

Хронические лейкозы.

Хронические лейкозы отличаются от острых дифференцировкой опухолевых клеток и более длительным стадийным течением.

- **Первая стадия** (моноклоновая, доброкачественная) заболевания характеризуется присутствием одного клона опухолевых клеток, течет годами, относительно доброкачественно, хронически.

- **Вторая стадия** (злокачественная) обусловлена появлением вторичных опухолевых клонов, характеризуется быстрым, злокачественным течением с появлением множества бластов и называется злокачественной, поликлоновой стадией, или стадией бластного криза. 80% больных хроническими лейкозами погибают в стадии **бластного криза**.

Хронические лейкозы включают в себя:

- хронические лимфоцитарные лейкозы,
- хронические миелоцитарные лейкозы.

Необходимо отметить, что **острый лейкоз никогда не переходит в хронический, а хронический никогда не обостряется** — таким образом, термины «острый» и «хронический» используются только из-за удобства.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ).

- это доброкачественная опухоль из лимфоидной ткани, основу которой составляют морфологически зрелые лимфоциты. Начало заболевания обычно бессимптомное; во многих случаях хронический лимфолейкоз обнаруживается совершенно случайно, когда человек проходит обследование для диагностики других заболеваний.

Причины заболевания не ясны. Предполагается, что на возникновение ХЛЛ влияние оказывает наследственность. Лейкозом заболевают при злокачественном перерождении клеток, проникающих в костный мозг и кровь.

При **хроническом лимфолейкозе** самостоятельно человек ничем не может себе помочь.

Хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ).

— хронический лейкоз, при котором образуются опухолевые клетки типа процитарных и цитарных предшественников миелоидного ряда.

Фазы:

1. хроническая,
2. фаза акселерации,
3. фаза бластного криза.

В хроническую фазу самочувствие больного, как правило, достаточно хорошее, лечение в этой фазе имеет самый хороший прогноз.

В фазу акселерации у больного появляются новые генетические поломки, растут печень и селезенка, может повышаться температура тела, снижается гемоглобин, увеличивается количество тромбоцитов и лейкоцитов.

Патогенез.

- На уровне предшественника В-клетки происходит хромосомная aberrация, приводящая к трисомии хромосомы 12 либо к структурным нарушениям хромосом 6, 11, 13 или 14. Патологические клетки дифференцируются до уровня рециркулирующих В-клеток или В-клеток памяти. Их нормальные клеточные аналоги — длительноживущие, иммунологически активные, митотически пассивные В-клетки Т-независимого пути дифференцировки и В-клетки памяти соответственно. Последующие деления генетически нестабильных лимфоцитов могут привести к появлению новых мутаций и соответственно новых биологических свойств, т.е. субклонов лейкозных клеток.

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ

ЛЕЙКОЗА

Системные:

- Потеря веса
- Субфебрилитет
- Частые инфекции

Одышка

Мышечная
слабость

Суставные
боли

Физиологические:

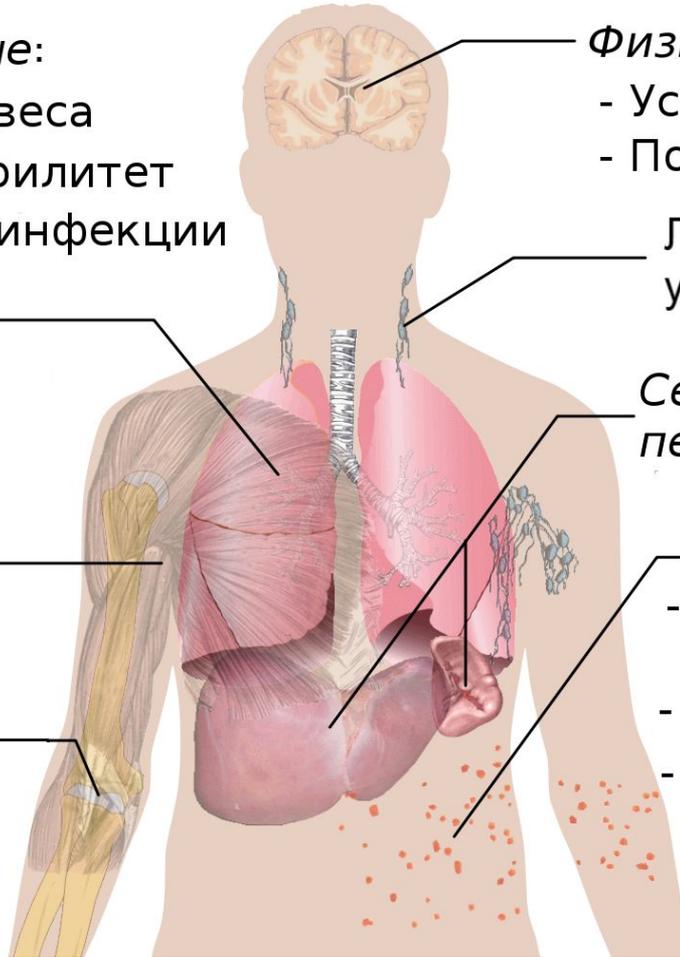
- Усталость
- Потеря аппетита

Лимфатические
узлы увеличены

Селезенка или
печень увеличены

Кожа:

- Потливость по ночам
- Кровоточивость
- Покраснения или пятна



Лабораторные методы исследования всех лейкозов.

- Пункция костного мозга - основной метод исследования при лейкозах. Его применяют с целью подтверждения диагноза и идентификации (морфологической, иммунофенотипической, цитогенетической) типа лейкоза.
- Исследование ликвора. Повышенный цитоз за счёт бластов – явный признак лейкоза.
- Биохимический анализ крови.
- УЗИ: увеличение печени и селезёнки, очаги лейкомоидной инфильтрации в паренхиматозных органах.



Дополнительные методы исследования.

- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: расширение тени средостения за счёт увеличения внутригрудных лимфатических узлов.
- ЭКГ, эхокардиография, ЭЭГ как и биохимия необходимы для определения исходных показателей функций жизненно важных органов и проводятся перед началом и во время химиотерапии, поскольку применяемые цитостатики обладают кардиотоксичными, гепатотоксичными и нефротоксичными свойствами.

Лечение хронических лейкозов.

Существует три основных способа:

1. Назначение цитостатиков - лекарств, подавляющих рост опухолевых клеток. Однако они оказывают влияние и на здоровые клетки организма человека, поэтому их применяют в исключительных случаях.
2. Лечение кортикостероидами. Происходит быстрое, но кратковременное улучшение состояния больного. При лечении кортикостероидами возникают различные проблемы: длительный прием лекарств вызывает осложнения, связанные с нарушениями обмена веществ, часто возникают различные инфекции.
3. Облучение увеличенных лимфоузлов, печени и селезенки. К сожалению, все три возможных метода лечения не гарантируют полного выздоровления больного лейкозом.

Другие подходы в лечении лейкозов.

- Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых кроветворных клеток (аутологичных или аллогенных).
- Трансфузии лимфоцитов донора
- Немиелоаблативная трансплантация стволовых кроветворных клеток
- Новые лекарственные препараты (нуклеозидные аналоги, дифференцирующие средства, моноклональные антитела).

Реабилитация. Диспансерное наблюдение.

- Реабилитация заключается в обеспечении полного покоя, минимизации физических нагрузок и соблюдении специализированных диет. После завершения лечения лейкоза человеку не следует переезжать в места с отличающимися климатическими показателями или подвергать свой организм любым процедурам, связанным с физиотерапией. Детям, которые переболели лейкозом, важно делать профилактические прививки в соответствии со специально разработанным врачами графиком.
- Наблюдение в условиях диспансера сводится к постоянному проведению биохимическому анализу крови, ЭКГ, эхокардиографии, ЭЭГ и контролю остальных показателей организма. (Контроль токсичного действия лекарственных средств.)

Профилактика лейкозов.

- Для профилактики лейкоза очень важно регулярно посещать врача для прохождения осмотра и сдавать все требуемые лабораторные анализы. При выявлении признаков заболевания важно срочно посетить врача. В настоящее время не существует каких-либо четких мер для профилактики лейкоза, но при достижении ремиссии становится необходимо проведение правильной поддерживающей терапии для предотвращения рецидивов. Важен постоянный контроль пациента врачом онкогематологом.

Принципы лечения острой лейкемии



спасибо за внимание!