

Министерство здравоохранения республики Беларусь  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии  
Обсуждено на заседании кафедры  
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА**  
для проведения занятия со студентами  
3 курса медико-диагностического факультета  
по патологической физиологии

**Тема: ГЕМОБЛАСТОЗЫ. ЛЕЙКОЗЫ**

Время 3 ак. ч.

## ГЕМОБЛАСТОЗЫ. ЛЕЙКОЗЫ

**Актуальность темы:** суммарная частота гемобластозов составляет 25–30 случаев на 100000 населения в год; гемобластозы занимают первое место как причина смерти среди всех болезней системы крови, являются тяжелой патологией, значимость которой год от года возрастает; лейкозами болеет значительное количество детей и взрослых относительно молодого возраста, что отрицательно сказывается на демографических показателях и производственном процессе и, в свою очередь, обуславливает медицинское и социальное значение проблемы; у мужчин лейкозы занимают 4-е место по распространенности после злокачественных опухолей легких, предстательной железы и колоректального отдела ЖКТ, у женщин — 3-е место после опухолей молочной железы и колоректального отдела ЖКТ.

**Учебные цели занятия:** рассмотреть формирование опухолевой трансформации под воздействием различных факторов; изучить этиологию и патогенез различных видов лейкозов.

**Воспитательные цели занятия:** формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

**Задачи занятия:**

1. Знать этиологию и патогенез острых и хронических лейкозов.
2. Знать клеточный состав периферической крови при различных формах лейкозов.

**При подготовке к теме повторить следующие вопросы с целью наиболее полного усвоения материала:** схема кроветворения и морфологические особенности клеток крови (*курс гистологии, цитологии и эмбриологии*).

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Понятие о гемобластозах.
1. Лейкозы: определение, общая характеристика, классификация.
2. Этиология лейкозов, роль вирусов, ионизирующего излучения, химических канцерогенов.
3. Патогенез лейкозов, роль онкогенов.
4. Особенности периферической крови и кроветворения при разных видах лейкозов.
5. Механизмы основных нарушений в организме при лейкозах.
6. Методы диагностики лейкозов.

**Расчет учебного времени**

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач (гемограммы)	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

### Вспомогательные материалы по теме

#### Понятие о гемобластозах

**Гемобластозы** — группа злокачественных новообразований кроветворной ткани и лимфатических органов.

По первичной локализации опухоли гемобластозы делят на:

- **лейкозы** (первичная локализация *в костном мозге*)
- **лимфомы** (первичная локализация *вне костного мозга*).

Лимфомы часто возникают в лимфоузлах, но по мере прогрессирования могут распространяться на периферическую кровь, костный мозг и другие органы.

**Лейкоз** — это опухоль, исходящая из кроветворных клеток костного мозга, в основе развития которой лежит неконтролируемый рост клеток с преобладанием процессов пролиферации над дифференцировкой и образованием очагов патологического кроветворения в органах и тканях, в норме не участвующих в гемопоэзе.

### Общая характеристика лейкозов

В первую очередь для лейкозов характерна первичная пролиферация атипических клеток в костном мозге с угнетением нормальной кроветворной ткани.

Способность лейкозных клеток к инвазии и метастазированию приводит к последующей диссеминации в периферическую кровь, селезенку, лимфоузлы и другие органы.

Лейкозы часто, характеризуются лейкоцитозом, наличием незрелых и атипических клеток в периферической крови (но не при всех формах и не в 100% случаев).

### Принципы классификации лейкозов

В основу классификации лейкозов положены следующие принципы:

1. степень дифференцировки (зрелости) лейкозных клеток
2. гисто-, цитогенез опухолевых клеток
3. количество бластных клеток в периферической крови

1. по *степени дифференцировки* (зрелости) лейкозных клеток различают:

- острые
- хронические лейкозы

Определяющим признаком является *не скорость течения процесса*, а субстрат опухоли (т.е. основная масса клеток составляющих опухоль). Если основная масса клеток представлена бластами, то это острый лейкоз. При хронических лейкозах основной массой опухолевых клеток являются зрелые и созревающие элементы.

2. по *гистогенетической характеристике* лейкозных клеток выделяют:

- неоплазмы из клеток лимфоидной линии
- неоплазмы из клеток миелоидной линии

3. по *количеству лейкоцитов (Le) и бластных клеток* в периферической крови:

- лейкемические:  $Le > (30 - 50) \cdot 10^9 / л$ , большое количество бластных клеток
- сублейкемические:  $Le \approx (30 - 50) \cdot 10^9 / л$ , большое количество бластных клеток
- алейкемические:  $Le$  в норме, отсутствие бластных клеток
- лейкопенические:  $Le < 4 \cdot 10^9 / л$ , небольшое количество бластных клеток

### Этиология лейкозов

Существует несколько теорий происхождения лейкозов.

#### **Радикационная теория**

Роль ионизирующей радиации в увеличении частоты хронического миелолейкоза, острого миелобластного лейкоза, лимфосарком и миеломной болезни была доказана при изучении последствий взрыва атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки. Описано учащение случаев острых лейкозов среди больных эритремией после лечения их радиоактивным фосфором. В настоящее время

мя установлено, что высокодозовая лучевая терапия онкологических больных в 5-10% случаев вызывает вторичное опухолевое заболевание, в том числе и острый лейкоз.

### ***Теория химического лейкозогенеза***

Экспериментально доказана возможность индуцирования лейкозов у животных введением канцерогенных веществ (диметилбензантрацен, метилхолантрен и др.). Также в эксперименте показана возможность стимуляции лейкозогенеза метаболитами триптофана и тирозина. Однако роль этих веществ в лейкозогенезе человека не доказана.

Накопленные данные, указывают на увеличение частоты острых миелолейкозов у людей, имеющих длительный профессиональный контакт с бензолом (шоферы, работники кожевенной и обувной промышленности и т.д.). Хроническое воздействие бензола также имеет место при длительном курении у активных и пассивных курильщиков.

Отмечается заметное увеличение частоты острого лейкоза у больных злокачественными новообразованиями, леченных такими алкилирующими цитостатическими препаратами, как циклофосфан, хлорбутин, метотрексат и др. У пациентов с лимфомой Ходжкина получавших сочетание лучевой и химиотерапии вторичные лейкозы наблюдались в сотни раз чаще.

Имеются данные о лейкозогенности левомецетина и метилбутадионовых препаратов.

### ***Вирусная теория***

Несомненно, доказанным является вирусное происхождение лейкозов у многих видов животных: птиц, мышей, крыс, хомячков, кошек, крупного рогатого скота. К настоящему времени выделено и детально охарактеризовано несколько типов вирусов, вызывающих различные виды лейкозов у животных. Как правило, это РНК-содержащие вирусы, а также ДНК-содержащие вирусы, которые относятся к герпесвирусам.

У человека безусловно установленной считается вирусная природа и контагиозный характер Т-клеточного лимфолейкоза взрослых, который вызывается ретровирусом HTLV-1 (human T-leukemia virus-1) и передается половым путем, трансплацентарно и при переливании крови и ее производных. Роль вируса Эпштейн-Барр доказана в развитии лимфомы Беркитта, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, В-клеточных лимфом.

### ***Генетическая теория***

Вероятность возникновения острого лейкоза у ближайших родственников пациента выше, чем в общей популяции. К возникновению лейкозов предрасполагают болезни, характеризующиеся спонтанными разрывами хромосом и нерасхождением соматических или половых хромосом (болезнь Дауна, анемия Фанкони, синдромы Клайнфельтера, Тернера и др.).

## **Общий патогенез**

### ***Стадия инициации***

В результате действия лейкозогенного фактора в стволовой клетке крови происходит мутация. Мутация приводит к превращению протоонкогенов в онкогены и инактивации антионкогенов. Для инициации опухолевого роста, как правило, необходима активация двух и более онкогенов в сочетании с нарушением функций антионкогенов.

Благодаря опухолевой трансформации кроветворные клетки выходят из-под контроля регулирующих систем макроорганизма, активируется их деление и подавляется дифференцировка.

### ***Стадия промоции (моноклоновая)***

Под действием промотора происходит активация и гиперпролиферация клеток с формированием клона лейкозных клеток, идентичных по фенотипу и генотипу.

В моноклоновой стадии опухолевые клетки чувствительны к химиотерапии.

***Стадия инфильтрации*** — расселение лейкозных клеток в костном мозгу с угнетением нормального гемопоэза.

### ***Стадия прогрессии (поликлоновая)***

Нестабильность генетического аппарата клеток субстрата опухоли приводит к качественным изменениям: нарушению структуры хромосом, анеуплоидии, дерепрессированию ранее неактивных генов. Эти изменения ведут к появлению новых клонов опухолевых клеток, различающихся по фенотипу и генотипу.

Среди новых клонов в процессе жизнедеятельности организма, а также под воздействием лечебных средств, применяемых в химиотерапии, «отбираются» наиболее автономные клоны, что ведёт к «озлокачествлению» заболевания.

В поликлоновую стадию лейкозные клетки становятся устойчивыми к цитостатической терапии.

#### **Стадия метастазирования**

Образование очагов патологического кроветворения вне костного мозга за счёт способности лейкозных клеток к инвазии, интра- и экстравазации, миграции по сосудистой системе, имплантации и пролиферации в различных тканях и органах.

#### **Доказательства опухолевой природы лейкозов, роль аномальной экспрессии онкогенов**

Опухолевая природа лейкозов подтверждается наличие общих закономерностей, объединяющих лейкозы и опухоли:

- ✓ нарушение способности клеток к дифференцировке
- ✓ быстрое размножение (нарушение реализации апоптоза)
- ✓ морфологическая и метаболическая анаплазия клеток
- ✓ опухолевая прогрессия
- ✓ инфильтрирующий рост
- ✓ способность к метастазированию
- ✓ кахексия
- ✓ частая гибель организма

Мутации, приводящие к гиперэкспрессии онкогенов и/или делеции антионкогенов, играют роль центрального звена в патогенезе всех гемобластозов.

### **ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК**

#### **Особенности морфологии лейкозных клеток**

*Размер* клетки: миелобласты крупные, лимфобласты меньше миелобластов.

*Нити хроматина*: в миелобластах тонкие и ажурные, в лимфобластах — более грубые.

*Число ядрышек* и их размеры: в миелобластах 2 – 5 крупные, в лимфобластах 1 – 2 малые.

*Цитоплазма* миелобластов содержит мелкие азурофильные гранулы, могут быть тельца Ауэра — образования в виде палочек, напоминающих кристаллы; в лимфобластах не встречаются азурофильные гранулы и палочки Ауэра.

#### **Цитохимические особенности лейкозных клеток**

Некоторые цитохимические особенности лейкозных бластов при остром миелолейкозе (ОМЛ) и остром лимфолейкозе (ОЛЛ) представлены в таблице 1.

Табл.1 — Цитохимические особенности лейкозных клеток при ОМЛ и ОЛЛ

Реакции выявляемые в лейкозных бластах	ОМЛ	ОЛЛ
Миелопероксидаза	+	—
Липиды	+	—
Гликоген ( <i>характер распределения</i> )	диффузно	глыбками
Неспецифическая эстераза	+-	—
Кислая фосфатаза	++ при М3	+ при Т-клеточном ОЛЛ

Примечание: «+» — реакция положительна, «++» — реакция резко положительна, «-» — реакция отрицательна.

Для одного из вариантов ОМЛ — острого миелолейкоза с минимальной дифференцировкой — все цитохимические реакции отрицательны.

Для ХМЛ характерно снижение активности миелопероксидазы, кислой и щелочной фосфатазы. Снижение щелочной фосфатазы в нейтрофилах отличает ХМЛ от лейкомоидной реакции миелоидного типа.

### **Цитогенетические особенности лейкозных клеток**

Хромосомные нарушения выявляются у 70-80% пациентов с острыми лейкозами.

Многие генетические аномалии типичны для конкретных нозологических форм и подтверждают их клональное происхождение. Этот факт используется с диагностической и дифференциально-диагностической целью.

Примеры мутаций, характерных для того или иного типа лейкозов приведены в таблице 2.

Табл.2 — Цитогенетические аномалии при лейкозах

Лейкоз	Хромосомная аномалия	Выявляемые онкогены
Острый миелобластный	t (8; 21)	AML1
Острый промиелоцитарный	t (15; 17)	RAR- $\alpha$
Острый эритромиелоз	+8	MLL
Хронический миелолейкоз	t (9; 22)	BCR/ ABL

Примечание: t (8; 21) означает, что транслокация произошла между 8 и 21 хромосомами; «+8» — трисомия по 8 хромосоме; BCR/ ABL — химерный ген.

У 95% пациентов с хроническим миелолейкозом ХМЛ при цитогенетическом исследовании обнаруживается **филадельфийская хромосома (Ph-хромосома)** — маркер опухолевого клона при ХМЛ. Стандартный (классический) тип транслокации ведущий к образованию филадельфийской хромосомы — t(9;22). Ph-хромосома обнаруживается весь период болезни и присутствует во всех клетках крови и костного мозга. Аналогичная транслокация обнаруживается в бластах пациентов с ОЛЛ (у 5% детей и 30% взрослых).

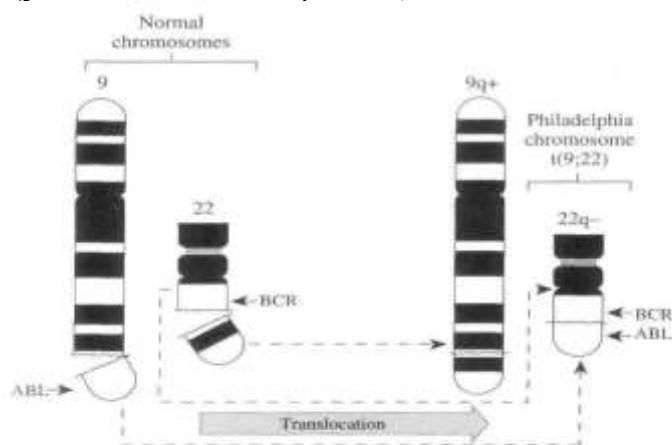


Рис. 1 — Филадельфийская хромосома

### **Иммунофенотипические особенности лейкозных клеток**

Иммунофенотипирование бластов позволяет определить наличие или отсутствие на бластных клетках CD-маркеров (от англ. cluster of differentiation — кластер дифференцировки). По их совокупности можно установить происхождение и степень дифференцировки лейкозного клона.

Этот метод обязателен для точной диагностики ОЛЛ, так как программы лечения различных иммунологических подтипов ОЛЛ различаются. В случае ХМЛ иммунофенотипирование позволяет установить вариант бластного криза у пациента.

Варианты лейкоз-ассоциированных фенотипов (CD-маркеров) приведены в таблице 3.

Табл.3 — **Варианты некоторых лейкозов и соответствующие иммунофенотипы**

Вариант лейкоза	Иммунофенотип
Острый миелобластный с минимальной дифференцировкой (M0)	CD13, CD33, CD34, CD117, HLA-DR
Острый миелобластный лейкоз с созревaniem (M2)	CD13, CD33, CD117, HLA-DR
Острый миеломонобластный (M4)	CD13, CD33, CD14, CD15, HLA-DR
Острый эритромиелоз (M6)	CD13, CD33, CD36, CD71, HLA-DR

**Острый лейкоз** — это опухоль, исходящая из костного мозга, с полной утратой способности кроветворных клеток к дифференцировке на уровне бластов.

*Морфологический субстрат опухоли* — бластные клетки (IV класс по современной схеме кроветворения).

**Классификация острых лейкозов**, разработанная Франко-Американо-Британской (FAB) рабочей группой гематологов на основе морфологической и цитохимической характеристик бластных клеток.

#### **Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)**

M0 – острый миелобластный с min дифференцировкой  
M1 – острый миелобластный без созревания  
M2 – острый миелобластный с созревaniem  
M3 – гипергранулярный острый промиелоцитарный  
M3v – микрогранулярный острый промиелоцитарный  
M4 – острый миеломонобластный  
M5a – острый монобластный без дифференцировки  
M5b – острый монобластный с дифференцировкой  
M6 – острый эритробластный (*эритролейкоз*)  
M7 – острый мегакариобластный

#### **Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) \***

L1 — микролимфобластный ОЛЛ  
L2 — ОЛЛ с типичными бластами  
L3 — макролимфобластный ОЛЛ

\* FAB-классификация ОЛЛ в настоящее время не используется в клинической практике. Согласно предложению Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (EGIL) ОЛЛ делится по иммунологическому принципу на Т- и В-линейные.

#### **Особенности кроветворения при ОЛ**

– более 20% бластов в красном костном мозге (международный критерий диагностики)  
– угнетение эритро- и мегакариопоэза

#### **Особенности картины периферической крови при ОЛ**

– анемия  
– тромбоцитопения  
– в большинстве случаев лейкоцитоз разной степени от  $10$  до  $200 \cdot 10^9/\text{л}$ .  
– «лейкемический провал» (*hiatus leucaemicus*) — отсутствие созревающих форм между бластами и зрелыми клетками  
– атипичные бласты составляют основную массу клеток.  
в 30–50% случаев количество лейкоцитов и бластов снижен, бласты в формуле единичны или отсутствуют (лейкопенический или алейкемический вариант лейкоза)  
– СОЭ увеличена

#### **В своем развитии острый лейкоз проходит следующие клинические стадии:**

**Дебют** (1-ая атака) — период времени от проявления первых клинико-гематологических симптомов заболевания, установления диагноза и начала лечения до получения эффекта от проводимой терапии.

**Развернутая стадия** характеризуется чередованием ремиссий и рецидивов.

**Ремиссия** — ослабление проявлений патологического процесса под влиянием цитостатической терапии. Различают полную и неполную ремиссию.

**Полная ремиссия** характеризуется нормализацией клинических показателей, картины периферической крови и костного мозга в течение *не менее 1 месяца*. Состояние полной ремиссии в течение 5 лет и более называют выздоровлением.

#### Клинико-гематологические критерии полной ремиссии

Костный мозг	Периферическая кровь	Клинический критерий	Субъективный критерий
Бластов не более 5% Лимфоцитов не более 30% Общая клеточность $N$	Бласты отсутствуют Гранулоциты – более $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , Тг – более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , Hb – более 100 г/л;	Отсутствие патологических симптомов	Отсутствие жалоб

**Неполная ремиссия** — состояние, при котором нормализуются клинические показатели и гемограмма, но в пунктате костного мозга сохраняются бластные клетки в количестве не более 20%.

**Рецидив** — возврат лейкозного процесса после ремиссии (костномозговой, внекостномозговой, комбинированный). Диагностируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток или при внекостномозговой лейкемической инфильтрации.

**Терминальная стадия** острого лейкоза — завершающий этап опухолевой прогрессии, наступает при полном истощении нормального кроветворения и резистентности к цитостатической терапии. Причиной гибели пациентов чаще всего являются инфекционно-воспалительные осложнения, кровотечения, кровоизлияния во внутренние органы.

### Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)

**Опухоль, возникает** из трансформированной клетки-предшественницы миелопоэза (II класс по современной схеме кроветворения).

**Субстрат** опухоли — миелобласты (IV класс по современной схеме кроветворения).

**В костном мозге** обнаруживаются многочисленные миелобласты. Их характерной чертой при ОМЛ является наличие азурофильных гранул и 1–2 палочек Ауэра. Цитохимические особенности миелобластов представлены в таблице 2.

**В картине периферической крови:**

- анемия
- тромбоцитопения
- миелобласты
- *лейкемический провал* (свидетельствует о дефиците функционально полноценных Le).

**Клинические проявления:**

Клиническая картина включает как общие нарушения (синдромы), возникающие при лейкозах (описаны ниже), так и некоторые симптомы типичные для тех или иных подвидов ОМЛ. Например, для острого промиелоцитарного лейкоза ОМЛ М3 характерен ДВС-синдром, вследствие тромбоцитопении и секреции неоплазматических прокоагулянтов.

При ОМЛ М1 и М2 иногда обнаруживаются *хлоромы* — опухолеподобные инфильтраты мягких тканей и костей, состоящие из миелоидных клеток. Их название связано с высоким содержанием миелопероксидазы, содержащей хром, придающий этим образованиям зеленоватый оттенок.



Инфильтрация десен и гингивит особенно свойственны моноцитарным вариантам ОМЛ М4 и М5, так как клетки моноцитарной линии реагируют на хемокины и микробные хемоаттрактанты, выделяющиеся в десневых карманах.

### Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

**Опухоль, возникает** из клетки-предшественницы лимфопоэза (II класс по современной схеме кроветворения).

**Субстратом** опухоли являются — лимфобласты (IV класс по современной схеме кроветворения).

У взрослых эта опухоль бывает редко, в детском возрасте составляет 80% от всех форм лейкозов. Пик заболеваемости приходится на возраст 4–5 лет. Заболевают дети с иммунологической недостаточностью, хромосомными аномалиями.

**В костном мозге** выявляется не менее 20% лимфобластов, сужение нормальных ростков гемопоэза. Цитохимические особенности лимфобластов представлены в таблице 2.

**В картине периферической крови:**

- анемия
- тромбоцитопения
- лимфобласты\*
- гранулоцитопения
- абсолютная лимфопения (значительно снижено содержание дифференцированных лимфоцитов)

\*При низком уровне лимфоцитов не всегда выявляются бласты. Поэтому только исследование костного мозга может подтвердить диагноз ОЛЛ.

#### Клинические проявления

Типичными проявлениями, характерными в большей степени для ОЛЛ, являются: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, менингеальные явления, *нейролейкемия*.

У детей метастазы при ОЛЛ наиболее часто поражают яички (у мальчиков) и мозговые оболочки.

**Хронические лейкозы** — 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.

**Субстрат при хронических лейкозах** — созревающие (V класс) и зрелые (VI класс) клетки.

### Хронические лейкозы условно делят на 2 группы:

- миелопролиферативные
- лимфопротеративные

К **хроническим миелопротеративным** лейкозам относят:

1. Хронический миелолейкоз
2. Хронический моноцитарный лейкоз (*миеломоноцитарный*)
3. Хронический нейтрофильный лейкоз
4. Хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром
5. Эссенциальную тромбоцитемию
6. Эритремию (*истинную полицитемию*)
7. Идиопатический миелофиброз (*сублейкемический миелоз*)

К **хроническим лимфопротеративным** лейкозам относят:

*Хронические В-клеточные лейкозы*

*Хронические Т/НК-клеточные лейкозы*

1	Хронический лимфолейкоз	1	Т - клеточный пролимфоцитарный
---	-------------------------	---	--------------------------------

2	В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	2	Т - клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
3	Парапротеинемические гемобластозы – множественная миелома – макроглобулинемия Вальденстрема – болезни тяжелых цепей	3	Агрессивный NK-клеточный
4	Волосатоклеточный лейкоз		

### Особенности кроветворения при хроническом лейкозе

Частично задерживается созревание клеток. При ХМЛ возрастает содержание миелоидных клеток, особенно миелоцитов, метамиелоцитов, нейтрофилов. При ХЛЛ имеет место инфильтрация зрелыми малыми лимфоцитами.

### Особенности периферической крови при хроническом лейкозе

Анемия и тромбоцитопения, в отличие от острого лейкоза, развиваются не сразу, а по мере прогрессирования заболевания.

Общее количество лейкоцитов значительно варьирует в зависимости от стадии: от умеренного лейкоцитоза до значительного увеличения количества лейкоцитов. В результате прогрессирования ХЛ в костном мозге и в крови может увеличиваться количество бластов (вплоть до бластного криза).

Для ХМЛ характерна *базофильно-эозинофильная ассоциация*.

### Клинические стадии в развитии хронических лейкозов

1. *хроническая (развернутая)* — характеризуется длительным компенсированным течением.
2. *акселерация* — характеризуется активной пролиферацией лейкозных клеток
3. *терминальная* — происходит бластная трансформация, проявляющаяся бластным кризом.

*Бластный криз* — резкое увеличение количества бластных клеток в костном мозге и периферической крови (более 20%), прогрессированием анемии, тромбоцитопении и формированием внекостномозговых лейкемических инфильтратов.

Бластный криз является конечной фазой ХЛ и по своей клинико-гематологической картине соответствует картине острого лейкоза.

### Гематологические критерии развития бластного криза (ВОЗ, 2008)

- в костном мозге и периферической крови более 20% бластных клеток
- экстармедуллярная бластная пролиферация
- бластная инфильтрация костного мозга, выявляемая гистологически

### Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

**Опухоль, возникает** из гемопоэтической стволовой клетки. Торможение дифференцировки происходит на уровне созревающих гранулоцитов.

**Субстрат** опухоли — зрелые нейтрофилы, метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты, миелобласты (мало).

**Патогенез** обусловлен злокачественной трансформацией стволовой кроветворной клетки, сохраняющей способность к дифференцировке до зрелых клеточных элементов. Хромосомным маркером опухолевого клона при ХМЛ является **филадельфийская хромосома (Ph-хромосома)**. В результате мутации такая хромосома несет химерный ген BCR/ABL. Продуктом этого гена является при ХМЛ белок p210, обладающий выраженной тирозинкиназной активностью. Белок p210 активирует каскад реакций, контролирующих клеточный цикл, в результате чего нарушается контроль над апоптозом и пролиферацией лейкозных клеток. Кроме того этот белок подавляет репарацию ДНК и способствует нестабильности генома.

Исследование **картины костного мозга** при диагностике ХМЛ является строго обязательным. При ХМЛ костный мозг гиперклеточный за счет гранулоцитов, увеличено лейко/эритробластическое соотношение. По мере прогрессии отмечают угнетение эритро- и мегакариопоэза. Прогрессивно увеличивается количество бластных клеток.

**Картина периферической крови в хроническую стадию:**

- гемоглобин в норме, позже — нормохромная анемия
- тромбоциты в норме, возможно их увеличение или снижение
- нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до промиелоцитов, единичных бластов;
- *эозинофильно-базофильная ассоциация*

По мере прогрессирования опухоли в стадию акселерации и терминальную стадию нарастает анемия, тромбоцитопения, увеличивается количество бластов. В фазу бластного криза отмечают нейтропению, выраженную тромбоцитопению и повышение содержания бластов более 20%.

**Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)**

В 95% случаев опухолевую трансформацию при ХЛЛ претерпевает «наивный» В-лимфоцит. В оставшихся 5% случаях — общий предшественник лимфоидных клеток.

Поэтому **субстратом** опухоли чаще являются зрелые и созревающие В-лимфоциты.

У лейкозных лимфоцитов снижена способность к реакции бласттрансформации (превращению В-лимфоцитов в плазматические клетки), появляется способность к синтезу Ig с извращенными свойствами. Как следствие ХЛЛ часто сопровождается микробными осложнениями и аутоиммунной гемолитической анемией.

**В костном мозге** преобладают лимфоциты. В миелограмме их количество превышает 30%, в тяжелых случаях может быть и выше. Гранулоцитарный, эритроидный, моноцитарный, мегакариоцитарный ростки сужены.

**В периферической крови** при ХЛЛ отмечается:

- анемия и тромбоцитопения (развиваются не только вследствие вытеснения соответствующих ростков из костного мозга, но и вследствие образования к ним антител лейкозными клетками)
  - чаще наблюдается лейкоцитоз
  - абсолютный и относительный лимфоцитоз
  - могут быть и пролимфоциты (от единичных до 5-10%) и лимфобласты
  - **тени Боткина-Гумпрехта** (разрушенные при приготовлении мазка лейкозные лимфоциты)
- Появление в мазке теней Боткина-Гумпрехта — характерный гематологический симптом ХЛЛ.

**Эритремия (истинная полицитемия; болезнь Вакеза)**

**Опухоль, возникает** при трансформации СКК или клетки-предшественницы миелопоэза.

**Субстратом** опухоли могут быть клетки 3-х или 4-х ростков гемопоэза: гранулоцитарного, моноцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного.

**В костном мозге** отмечается гиперплазия нескольких ростков кроветворения. В наибольшей степени поврежден эритроидный росток. Наблюдается снижение лейко/эритробластического соотношения за счет гиперплазии эритроидного ряда. Отличительной особенностью костномозговых эритроидных колоний является их способность пролиферировать *in vitro* без добавления эритропоэтина.

**В периферической крови:**

- содержание гемоглобина возрастает до 180-220 г/л
- эритроцитоз (на фоне сниженного в крови и моче уровня эритропоэтина)
- ретикулоцитоз
- может быть тромбоцитоз с гигантскими формами
- нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов
- резко снижается СОЭ, гематокрит и вязкость крови увеличены

**Клинические проявления**

Важным диагностическим признаком является увеличение количества циркулирующих эритроцитов, опосредующих гиперемию кожи и слизистых, окклюзию микрососудов и связан-

ные с ней головные боли, боли в суставах и позвоночнике, в кончиках пальцев. Также отмечается артериальная гипертензия, спленомегалия (у 80% пациентов). Увеличение вязкости крови повышает риск тромбообразования.

## **ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ**

Это группа заболеваний, характеризующихся моноклоновой пролиферацией клеток В-лимфоидного ряда, секретирующих моноклональные Ig или их фрагменты, которые определяются в сыворотке крови и / или моче (парапротеины).

**Парапротеины** соответствуют разным вариантам нормальных иммуноглобулинов (чаще IgG и IgM), но отличаются однотипностью тяжелых и легких цепей или представляют собой структурно аномальные молекулы иммуноглобулинов (фрагменты легких или тяжелых цепей).

Главной особенностью данных лейкозов является сохранение способности В-клеток к дифференцировке до стадии иммуноглобулинсекретирующих клеток.

### **К парапротеинемическим гемобластозам относят:**

- множественную миелому
- макроглобулинемию Вальденстрема
- болезни тяжелых цепей (БТЦ).

#### ***Множественная миелома***

При множественной миеломе клетка-предшественница В-лимфоцитов претерпевает злокачественную трансформацию, но сохраняет способность созревать до плазматической клетки.

Плазматические лейкозные клетки активно пролиферируют в костном мозге, и секретируют миеломный парапротеин (Ig) — М-белок который попадает в кровь или мочу.

*На электрофореграмме белков у 80% пациентов определяется характерный моноклональный пик (М-градиент). Но при миеломе Бенс-Джонса и несекретирующей миеломе М-градиент в сыворотке не обнаруживается.*

*При миеломе Бенс-Джонса плазматические клетки секретируют только легкие цепи иммуноглобулинов, которые из-за низкой молекулярной массы быстро фильтруются в почках и могут не обнаруживаться в сыворотке, но выявляются в моче (протеинурия Бенс-Джонса). В связи с этим для подтверждения диагноза методом электрофореза определяют белок Бенс-Джонса в моче.*

**В костном мозге** отмечается инфильтрация плазматическими клетками и угнетение нормального гемопоэза. Содержание в костном мозгу более 10% плазматических клеток — один из основных диагностических критериев заболевания.

#### ***В картине периферической крови:***

- анемия
- часто первым признаком является значительное увеличение СОЭ до 50-90 мм/ч, но данный признак характерен не для всех биохимических вариантов множественной миеломы
- лейкоциты в норме, по мере развития может развиваться лейкопения
- могут появляться единичные плазматические клетки (в терминальной стадии появляются в большом количестве)

#### ***Клинические проявления***

Плазматические клетки способны синтезировать факторы активирующие остеокласты. Вследствие активации последних разрушается костная ткань, могут возникать спонтанные переломы, гиперкальциемия и связанные с ней поражениями НС, ССС, почек, ЖКТ.

Снижение количества нормальных плазматических клеток приводит к нарушению образования других иммуноглобулинов и синдрому возвратных инфекций.

Избыточное образование легких цепей иммуноглобулинов и нарушение процесса из реабсорбции в проксимальных канальцах приводит к поражению почек (миеломной нефропатии),

которая занимает 2-ое место после инфекционных осложнений среди причин смерти при множественной миеломе.

### ***Макроглобулинемия Вальденстрема***

Характеризуется тем, что опухолевые В-лимфоциты продуцируют макромолекулярные моноклональные парапротеины класса IgM. В отличие от множественной миеломы при макроглобулинемии Вальденстрема обычно обнаруживаются лимфаденопатия и гепатоспленомегалия.

#### ***В картине периферической крови:***

- анемия
- тромбоцитопения присоединяется по мере прогрессирования заболевания
- возможна нейтропения
- моноцитоз
- СОЭ всегда резко увеличена
- в сыворотке крови гиперпротеинемия, а на электрофореграмме — М-градиент за счет IgM

**В моче** белок Бенс-Джонса встречается примерно в 80% случаев, но количество его значительно меньше, чем при множественной миеломе.

#### ***Клинические проявления***

Из-за накопления высокомолекулярных белков характерны повышение вязкости крови, нарушение микроциркуляции, предрасположенность к тромбозам, геморрагический синдром.

### ***Болезни тяжелых цепей***

Представляют собой В-клеточные лимфатические опухоли с разнообразной клинической и морфологической картиной и секрецией фрагментов тяжелых цепей различных классов иммуноглобулинов ( $\alpha$ -,  $\gamma$ -,  $\mu$ -,  $\delta$ -цепи):

- болезнь  $\alpha$ -цепей (болезнь Селигмана)
- болезнь  $\gamma$ -цепей (болезнь Франклина)
- болезнь  $\mu$ -цепей
- болезнь  $\delta$ -цепей

В течении болезни Селигмана выделяют две формы.

**Абдоминальная форма** — диффузная инфильтрация слизистой тонкой кишки и мезентериальных лимфатических узлов плазматическими клетками, макрофагами и тучными клетками. Поражение ЖКТ приводит к атрофии ворсинчатого эпителия и синдрому мальабсорбции.

**Легочная форма** — бронхопульмональные поражения и медиастинальная лимфаденопатия. Протеинурия отсутствует.

### **Основные синдромы при лейкозах, их механизмы**

**Анемический** — падение количества эритроцитов и гемоглобин в крови, связан с:

- угнетением нормального эритропоэза,
- укорочением жизни эритроцитов вследствие качественного дефекта клеток, образующихся при компенсаторной активации экстрамедуллярного эритропоэза;
- разрушением циркулирующих эритроцитов и их клеток-предшественниц антиэритроцитарными АТ.

**Инфекционный** — проявляется снижением специфической и неспецифической защиты, склонностью к инфекциям которые могут быть одной из причин смерти.

В основе механизма лежит:

- угнетение нормального грануломоноцито- и лимфопоэза
- структурный и функциональный дефект клеток неспецифического (гранулоцитов, моноцитов, натуральных киллеров) и специфического иммунитета (лимфоцитов).

**Интоксикационный** — лихорадка, потливость, слабость, похудание обусловлены отравлением продуктами клеточного распада (нуклеопротеидами) в результате гибели нормальных и лейкозных клеток.

**Геморрагический** — падение количества тромбоцитов и кровотечения, связан с:

- угнетением нормального мегакариопоэза,
- тромбоцитопатией,

- разрушением циркулирующих тромбоцитов и их клеток-предшественниц антитромбоцитарными АТ,
- дефектом плазменного звена гемостаза.

**Гиперпластический** — увеличение размеров органов связанное с метастазированием и размножением лейкозных клеток в других органах.

Наиболее подвержены печень (гепатомегалия), селезёнка (спленомегалия), лимфоузлы (лимфоаденопатия), на втором месте кожа (кожные инфильтраты), мозговые оболочки (нейролейкоз), почки, миокард, лёгкие.

**Нейролейкемия** — поражение ЦНС возникает особенно часто при ОЛЛ и значительно ухудшает прогноз. Возникновение нейролейкемии обусловлено инфильтрацией лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга или вещества мозга. Нейролейкемия проявляется головной болью, рвотой, вялостью и сонливостью, парезами или параличами отдельных групп мышц.

**Остеоартропатический** — болезненность костей, суставов вследствие опухолевой гиперплазии костномозговой гемопоэтической ткани.

### Методы диагностика лейкозов

Определения типа лейкоза предполагает *комплексный подход* и осуществляется с помощью следующих методов:

- ✓ *морфологических* — световая микроскопия приготовленных мазков крови и костного мозга,
- ✓ *цитохимических* — выявление в клетках ферментов / цитоплазматических включений в процессе их взаимодействия с реагентами рабочего раствора, последующая световая микроскопия;
- ✓ *иммунофенотипирования* — определение фенотипа клеток (набора поверхностных рецепторов) с помощью набора моноклональных антител к рецепторам (антигенам) интересующих клеток, для визуализации реакции АГ+ АТ проводят мечение антител флуорохромами;
- ✓ *цитогенетических* — выявление числовых и структурных аномалии кариотипа с помощью дифференциальной окраски хромосом метафазных пластинок;
- ✓ *молекулярно-генетических* — выявление ключевых генов вовлеченных в патогенез лейкозов с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), ПЦР, секвенирования.

Для этого изучают как картину периферической крови, так и костный мозг (с целью подтверждения диагноза при подозрении на лейкоз).

Материал для исследования костного мозга получают с помощью аспирационной биопсии в области грудины (стеральная пункция), гребня подвздошной кости. Мазки пунктата изготавливаются аналогично мазкам крови.

Диагностика лейкозов также может включать биохимический анализ сыворотки крови или мочи, люмбальную пункцию (исследование спинномозговой жидкости), УЗИ, рентгенологическое исследование, КТ и МРТ.

### Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Что такое «лейкоз»? Чем лейкоз отличается от лейкоцитоза и лейкомоидной реакции?
2. Дайте определение понятиям: «острый лейкоз», «хронический лейкоз».
3. Как классифицируют острые и хронические лейкозы? Каковы их дифференциальные критерии?
4. Что означают термины «лейкемическое зияние» и «эозинофильно-базофильная ассоциация»?
5. Каковы причины лейкозов? Что подразумевается под мутационно-клоновой теорией лейкозогенеза? Чем характеризуются основные стадии патогенеза лейкозов?
6. Для чего проводят морфологическое, цитохимическое, иммунофенотипическое исследование и хромосомный анализ бластных клеток при лейкозах?
7. Какие клетки являются субстратом опухоли при отдельных вариантах острых миелоидных и лимфобластных лейкозов? Что отличает их от нормальных клеток?
8. Что подразумевается при лейкозах под терминами «ремиссия», «рецидив»? Каковы их признаки?

9. Каким образом изменяется картина периферической крови при хронических миело- и лимфолейкозах? Из каких клеток они происходят?
10. При каком лейкозе обнаруживается «Филадельфийская» хромосома (Ph)? Охарактеризуйте филадельфийскую хромосому, каков метод ее обнаружения?
11. Каковы гематологические критерии бластного криза при хроническом лейкозе?
12. При каком лейкозе и почему в периферической крови появляются тени Боткина-Гумпрехта?
13. Какие лейкозы относятся к группе парапρωтеинемических гемобластозов? Чем характеризуются особенности их патогенеза?
14. При каком заболевании появляется белок Бенс-Джонса?
15. Назовите и охарактеризуйте синдромы, возникающие в организме при лейкозах.
16. Что такое нейрорлейкоз? Каковы его проявления?

#### **Задания для СУРС:**

1. Множественная миелома.
2. Миелодиспластические синдромы.

#### **Литература**

##### **ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Леонова, Е. В. Патология физиология системы крови : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений по мед. спец. / Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. – 2-е изд., исправ. и доп. – Минск : Вышэйшая школа, [2013]. – 413, [1] с. : цв. ил., табл. – Допущено Министерством образ. РБ.
2. Патологическая физиология : учебник для студ. учреждений высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

##### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология : учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Мн. : Выш. шк., 2013. – 446 с.
4. Патология физиология системы крови и гемостаза : учеб. пособие для студентов лечеб., педиатр., медико-психол. и медико-диагн. фак-тов / Н. Е. Максимович [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 298 с.
5. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.
6. Фиясь, А. Т. Основы клинической гематологии : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности «Лечебное дело», А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш. – Мн. : Вышэйшая школа, 2013. – 270 с., – Допущено М-ом образования РБ.
- Фиясь, А.Т. Клиническая гематология : пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» / А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш ; УО «Гродн. Гос. мед. ун-т» , 1-я каф. внутренних болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 319 с., ил., табл., - Рек. УМО по высш. Мед., фармацевт. Образованию.
7. Здравоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.05.2017.
8. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.

9. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.05.2017.

Составитель:  
ассистент

\_\_\_\_\_

И. В. Манаенкова