Лекция № 14 ЛЕЙКОЗЫ. Лабораторная диагностика острых лейкозов (ОЛ).

План лекции:

1. Этиология, патогенез, классификация лейкозов
2. Острый лейкоз. Классификация.
3. Клинические проявления и картина крови при острых лейкозах
4. Морфология бластных клеток.
5. Цитохимическая характеристика бластных клеток при острых лейкозах

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы (от греч. leukos-белый; синоним - лейкемия) - это опухолевые клоновые заболевания кроветворной системы, развивающиеся в костном мозге. В основе лейкозов лежит соматическая мутация на уровне стволовой полипотентной клетки и клеток-предшественников II и III классов под влиянием различных мутагенов (ионизирующей радиации, химических веществ, вирусов, цитостатических препаратов и т.д.)

Все лейкозы имеют клоновый (от греч. klon – отпрыск) характер роста, то есть происходят из одной клетки, подвергшейся мутации. Первичный опухолевый клон какое-то время сосуществует с нормальным клоном, но, обладая преимуществом в росте, опухолевый клон приводит к сокращению объема нормального гемопоэза, замене здоровой кроветворной ткани на лейкозную ткань, вытеснению нормальных ростков кроветворения.

Воздействие вредных факторов приводит к образованию лейкозного клона в среднем через 3,5 года (минимально – через 1 год; максимально – через 10 лет).

Лейкозы могут быть острые и хронические. Деление лейкозов на острые и хронические является не клиническим, а цитоморфологическим, т.е. отражает степень анаплазии лейкозных клеток. Анаплазия (от лат. ana- обратно, plasis- образование) – стойкая утрата клетками специфических свойств с возвращением к более примитивному строению и функциям, потеря способности образовывать специфические структуры и продукты.

Для лейкозов характерна опухолевая прогрессия, то есть нарастание злокачественных свойств. В основе этого процесса лежат многократные мутации в лейкозных клетках. Новые клоны клеток могут оказаться нечувствительными к лекарственным препаратам, и течение лейкоза становится более тяжелым и прогрессирующим. Хронический лейкоз имеет тенденцию трансформироваться в острый лейкоз за счет появления более патологических клонов клеток, обладающих свойствами «бластов». В то же время острый лейкоз никогда не переходит в какой-либо вариант хронического.

Материалом для изучения особенностей кроветворной ткани при лейкозах служат мазки периферической крови, пунктаты костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, а также препараты, полученные в результате трепанобиопсии подвздошной кости.

Современная лабораторная диагностика лейкозов включает в себя микроскопическое исследование окрашенных препаратов, цитохимические исследования, иммунофенотипирование клеток, составляющих субстрат опухоли, и их цитогенетическое исследование.

В зависимости от количественного и качественного состава лейкоцитов периферической крови различают лейкемические, алейкемические, сублейкемические и лейкопенические лейкозы.

*Лейкемическим*  лейкоз называют в том случае, если наряду с увеличением общего количества лейкоцитов в крови появляется большое количество патологических клеток.

*Сублейкемический* - это такой лейкоз, при котором независимо от общего количества лейкоцитов содержание патологических клеток невелико и уступает числу нормальных клеточных элементов крови.

При *алейкемическом*  лейкозе патологические клетки в крови отсутствуют.

Лейкоз с низким числом лейкоцитов в крови, независимо от их качественного состава, называют *лейкопеническим.*

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ.

Острый лейкоз (ОЛ) – это опухолевое клоновое заболевание кроветворной системы с первичным поражением костного мозга, при котором субстрат опухоли составляют бластные клетки.

Таблица 17.

Классификация острых лейкозов.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| О с т р ы е л е й к о з ы | | |
| ОЛЛ  Острые лимфоидные лейкозы | ОМЛ  Острые миелоидные лейкозы |
| L-1 – острый лимфобластный лейкоз с микроформой бластов  L-2 – острый лимфобластный лейкоз с гетерогенными формами бластов  L-3 – острый лимфобластный лейкоз с беркиттоподобными бластами | М-0 – острый миелобластный лейкоз с  минимальной миелоидной  дифференцировкой бластов  М-1 – острый миелобластный лейкоз  без созревания  М-2 – острый миелобластный лейкоз с  созреванием  М-3 – острый промиелоцитарный  лейкоз  М-3v – гипогранулярный вариант  острого промиелоцитарного  лейкоза  М-4 – острый миеломонобластный  лейкоз  М-4эоз. – острый миеломонобластный  лейкоз с эозинофилией  М-5а – острый монобластный лейкоз  без созревания  М-5в – острый монобластный лейкоз с  созреванием  М-6 – острый эритромиелоз  М-7 острый мегакариобластный лейкоз |

В связи с полученными новыми данными о бластных клетках группа французских, американских и британских ученых (ФАБ-группа) предложила современную классификацию острых лейкозов, которая учитывает морфологические, цитохимические, иммунологические и цитогенетические характеристики опухолевых клеток (таблица 17).

Пик заболеваемости острыми лейкозами приходится на периоды становления иммунитета (3-5лет) и его угасания (50-55 лет), причем острым лимфобластным лейкозом болеют в основном дети (80% от всех случаев), а острым миелобластным – взрослые. Частота острых лейкозов у детей составляет 4,4 на 100 тыс. населения, у взрослых – 2,0 на 100 тыс. населения.

Для острых лейкозов характерно резкое изменение кроветворения, приводящее к патологическому разрастанию клеток опухоли и прекращению нормальной дифференциации лейкозных клеток. Обычно при этом наблюдается полное замещение нормальной кроветворной ткани незрелыми лейкозными формами. Тяжесть заболевания обусловлена как наличием бластных клеток, так и степенью связанного с этим угнетения нормальных ростков кроветворения (гранулоцитарного, эритробластического, тромбоцитарного).

Таблица 18.

Клинические проявления острых лейкозов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Угнетение нормальных ростков кроветворения | Разрастание опухолевой ткани | Распад  опухолевых клеток |
| -анемия  -геморрагический синдром  -инфекции | -поражение костей  -увеличение лимфоузлов,  печени, селезенки  -другие внекостномозговые очаги: нейролейкоз, лейкемоиды кожи, гиперплазия десен | -лихорадка  -ночные поты  -мочевая  кислота |

Картина крови при острых лейкозах:

1. Бластемия (наличие в крови анаплазированных бластных клеток) – наиболее характерный признак острого лейкоза. Нередко белая кровь на 95-99% состоит из бластных клеток и только 1-5% приходится на нормальные зрелые лейкоциты (продукция сохраненных очагов нормального кроветворения). Иногда бластные клетки в периферической крови могут отсутствовать (алейкемическая стадия), и увеличение их количества выявляется только в пунктате костного мозга.
2. Лейкемический провал (зияние) – отсутствие промежуточных клеток между бластными и зрелыми клетками, то есть отсутствие в крови созревающих клеток V класса.
3. В большинстве случаев острых лейкозов рано развивается анемия нормохромного типа из-за угнетения эритропоэза в связи с замещением нормального костного мозга опухолевой тканью. Содержание гемоглобина снижается до 20-60 г/л, количество эритроцитов – до 1-1,5·1012/л.
4. Тромбоцитопения является характерным признаком острого лейкоза.
5. Общее число лейкоцитов может быть разным – как увеличенным иногда до гиперлейкоцитоза (100-200·109/л), так и уменьшенным. Лейкопенические случаи составляют 40-50% всех острых лейкозов.
6. СОЭ увеличивается.

В костном мозге при острых лейкозах отмечается увеличение числа бластных клеток более 30%.

Установление варианта острого лейкоза проводится с помощью микроскопического метода, а также с использованием цитохимических и иммунологических маркеров лейкозных клеток. Обязательные цитохимические реакции включают выявление миелопероксидазы (МПО) и (или) липидов, исследование активности неспецифических эстераз с оценкой чувствительности реакции к ингибированию фторидом натрия, проведение PAS-реакции (на гликоген).

Морфология бластных клеток.

Бластные клетки, составляющие субстрат опухоли при различных вариантах острого лейкоза, морфологически похожи друг на друга, хотя имеются и некоторые особенности отдельных разновидностей бластов.

Размеры бластных клеток при острых лейкозах чаще всего составляют 15-20 мкм, за исключением монобластных и лимфобластных варианта L-3 (размер бластных клеток 20-30мкм) и лимфобластных варианта L-1 (размер 7-10мкм).

Ядерно-цитоплазматическое отношение сдвинуто в сторону ядра.

Ядро обычно имеет округлую форму, за исключением промиелоцитарного лейкоза с ядрами складчатой, дольчатой формы. Ядра светло-фиолетового цвета, хроматин у большинства бластов имеет нежносетчатую структуру. Исключениями являются промиелоцитарный, мегалобластный и лимфобластный вариант L–3 лейкозы, при которых ядра гиперхромны.

Цитоплазма бластных клеток базофильна (слабо или резко), в ней может содержаться неспецифическая азурофильная зернистость.

Таблица 19.

Цитохимическая характеристика бластных клеток при острых лейкозах.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вариант острого лейкоза | МПО  и (или) липиды | PAS- реакция | Неспецифич. эстераза с подавлением NaF |
| миелобластный | ++ | в диффузной форме | не подавляется |
| промиелоцитарный | +++ | в диффузной форме | не подавляется |
| миеломонобластный | + | в диффузной или диффузно-гранулярной форме | частично подавляется |
| монобластный | +/- | в диффузной или диффузно-гранулярной форме | подавляется |
| эритромиелоз | +/- | бласты - диффузно | не подавляется |
| лимфобластный | - | гранулярно | - |
| недифференцируемый | - | - | - |

Особенности лейкозных клеток.

Характерной чертой лейкозного процесса является обнаружение в костном мозге и периферической крови клеток, сходных с опухолевыми. Лейкозные клетки отличаются от соответствующих им нормальных клеток следующими признаками:

1. *Особенности размера*. Клетки могут быть значительно (в 2-3 раза против нормы) увеличены или уменьшены в размере.
2. *Особенности ядра*. Ядерно-цитоплазматическое соотношение сдвигается в сторону ядра. Ядерные контуры деформированы. Количество хроматина повышено, распределено неравномерно. Отмечается вакуолизация ядра, его сегментация вплоть до причудливых форм, многоядерность.
3. *Особенности нуклеол*. Число их увеличено до 8 и более, размер достигает половины диаметра ядра. Наличие нуклеол, по размеру больших, чем 1/3 диаметра ядра, является достоверным признаком злокачественности клетки.
4. *Особенности строения цитоплазмы*. Отмечается повышенная базофилия

цитоплазмы, ее вакуолизация.

Проведение программного лечения ОЛ позволяет во многих случаях добиться ремиссии.

Полная ремиссия устанавливается при отсутствии в течение 3-х месяцев клинических признаков болезни, анализе периферической крови, близком к нормальному (отсутствуют бласты, гемоглобин более 110 г/л, количество тромбоцитов более 100·109/л, лейкоциты в пределах нормы). В костном мозге содержание бластных клеток не более 5%.

Неполная ремиссия устанавливается при наличии в костном мозге более 5% бластных клеток, даже при нормальном анализе крови.

Современная химиотерапия ОЛ позволяет достичь полной ремиссии у 60-70% больных ОМЛ и 80% детей с ОЛЛ. Однако отдаленные результаты лечения показывают, что у большей части больных рано или поздно возникает рецидив болезни. Это связано с тем, что определенное количество остаточных опухолевых клеток, которое невозможно определить при помощи световой микроскопии, присутствуют в крови в период ремиссии ОЛ и становятся источником рецидива. Обнаружение остаточного лейкозного клона возможно с помощью современных иммунологических методов, которые позволяют констатировать также *молекулярную ремиссию*, то есть действительное отсутствие опухолевых клеток.

*Выздоровлением* считается полная ремиссия, сохраняющаяся 5 и более лет.

*Рецидив* – возврат активной стадии болезни после полной ремиссии.

Миелодиспластический синдром – это особая форма острых лейкозов с небольшим (до 30%) содержанием бластов в костном мозге и единичными бластами в периферической крови, для которого характерна также выраженная дисплазия всех трех ростков кроветворения. Его называют еще «предлейкоз», «тлеющий лейкоз» и «малопроцентный лейкоз».

Контрольные вопросы по теме:

1. Каковы причины развития лейкозов?

2. Что такое клоновый характер роста клеток?

3. Имеется ли у здоровых людей клоновый рост клеток?

4. Принцип деления лейкозов на острые и хронические.

5. Что такое опухолевая прогрессия?

6. Методы лабораторной диагностики лейкозов.

7. Какие лейкозы относятся к острым?

8. Для чего определяют вариант острого лейкоза?

9. Имеются ли у острых лейкозов специфические только для них клинические проявления?

10. От чего зависят клинические проявления острых лейкозов?

11. Изменения периферической крови, специфические для острых лейкозов.

12. Изменения костного мозга при острых лейкозах.

13. Морфология бластных клеток.