АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой

госпитальной терапии

профессор Ю.С.Ландышев

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2007 г.

*Методические рекомендации*

*для студентов V курса*

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

*(этиопатогенез, клиническая,*

*гематологическая картина)*

Исполнитель: ассистент, к.м.н.

Е.И.Смородина

г. Благовещенск

2007 год

**Мотивация темы**

Острый лейкоз довольно редкое заболевание – лишь 3% от всех злокачественных опухолей человека, однако неспецифичность клинической картины с возможным вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, тяжелое, прогрессирующее течение заболевания при отсутствии своевременной диагностики на ранних этапах неизбежно ведущее к смерти больного, диктует необходимость знания диагностики данной патологии врачами любой специальности.

Цель практического занятия

С учетом этиологии, патогенеза, клинических проявлений и морфологических изменений кроветворной системы научиться методам ранней диагностики острых лейкозов, постановке индивидуального клинического диагноза, проведению дифференциальной диагностики, прогнозированию клинического течения заболевания.

Студент должен знать

Функцию клеток крови.

Современную схему кроветворения.

Методику выполнения стернальной пункции, трепанобиопсии.

Нормальный клинический анализ крови.

Этиопатогенез острого лейкоза.

Современную классификацию острого лейкоза.

Критерии постановки диагноза острого лейкоза.

Особенность клинической картины различных форм острого лейкоза.

Студент должен уметь

Обследовать больного (сбор анамнеза, внешний осмотр, проведение перкуссии и аускультации внутренних органов).

Использовать данные физикального, инструментального, рентгенологического исследования, лабораторных данных для постановки диагноза.

Учитывая жалобы, анамнез, данные физикального осмотра выделять основные клинические синдромы острого лейкоза.

Используя показатели периферической крови, миелограммы, цитохимического исследования выставить форму острого лейкоза, стадию заболевания, оценить прогноз для конкретного пациента.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Острые лейкозы (ОЛ) – гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний кроветворной ткани, прежде всего характеризующаяся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток. Эти злокачественные клетки постепенно замещают и ингибируют рост и созревание нормальных гемопоэтических предшественников и благодаря способности к миграции инфильтрируют различные органы и ткани. Остаточная способность к дифференцировке лежит в основе фенотипической классификации заболевания.

Впервые термин лейкемии был предложен Р.Вирховым в 1856 году для обозначения патологии характеризующейся гепатоспленомегалией и изменением цвета и консистенции крови. Термин острая лейкемия предложен В.Эбштейном в 1888 г. В 1900 г. впервые описан миелобласт, что послужило морфологической основой диагностики заболевания и последующей верификации основных его форм. С этого же времени началась морфологическая детализация различных форм острого лейкоза, которая продолжалась семь десятилетий. В 1976 году франко-американо-британская группа разработала ФАБ-классификацию ОЛ. В основе классификации лежали морфологические и цитохимические характеристики клеток костного мозга и периферической крови. В 1997 году рабочая группа экспертов ВОЗ разработала классификацию, которая выделила формы острых лейкозов, отличающиеся определенным прогнозом, но и она до сих пор не вмещает в себя все многообразие форм.

Если четверть века назад большинство больных ОЛ погибало в течение первых месяцев заболевания без достижения ремиссии, то в настоящее время от 10 до 80% больных (в зависимости от возраста, формы заболевания, группы риска) могут рассчитывать на длительную выживаемость и выздоровление.

ОЛ составляет 2-3% злокачественных опухолей человека. Заболеваемость ОЛ в среднем составляет 3-5 случаев на 100 тысяч населения. В 75% случаев заболевание диагностируется у взрослых, в 25%- у детей. Среднее соотношение миелоидных и лимфоидных ОЛ составляет 6:1. у взрослых старше 40 лет 80% составляют миелоидные, у детей 80-90% - лимфоидные формы ОЛ.

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

ОЛ является следствием повреждения – мутации в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки.

Развитие лейкоза можно представить схематически как цепь событий, начинающихся с предшествующего лейкозу этапа повышенной мутабельности нормальных кроветворных клеток, латентного периода, в течение которого в одной из таких нормальных клеток появляется специфическая мутация и активируется определенный ген (или гены), ведущий к возникновению опухолевой клетки, к ее безграничной моноклональной пролиферации, означающей развитие доброкачественной стадии лейкоза в каком-то из кроветворных ростков. Затем уже в опухолевой клетке случаются повторные мутации, происходит отбор специфически мутировавших автономных субклонов, ведущий к прогрессии и становлению злокачественной опухоли (клоновая теория Бернета).

На настоящем этапе наших знаний патогенеза гемобластозов человека можно следующим образом сформулировать закономерности их опухолевой прогрессии.

Гемобластозы, как правило, проходят две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую – появление субклонов (злокаче­ственную). Однако смена стадий происходит с неодинаковой частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковым интервалом.

Важнейшей особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь нормального гомолога опухолевых клеток.

Закономерна смена дифференцированных клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфоцитомах, бластными, определяющими развитие либо бластного лейкоза, либо гематосаркомы.

Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией.

Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми.

Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевает скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и большей по площади.

Все внекостномозговые гемобластозы (нелейкемические) способны лейкемизироваться, т. е. метастазировать в костный мозг.

Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового, адаптированного к данной ткани субклона, метастазы ведут себя в разных органах независимо, нередко они имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям.

В условиях современной цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап ее развития. В рецидиве опухоль иногда вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической терапии, если пролиферируют клетки опухолевого клона, доминирующего до рецидива.

Лейкоз может последовательно проходить разные этапы прогрессии, но иногда болезнь начинается с симптомов, свойственных конечному этапу: с угнетения нормальных ростков кроветворения, образования опухолевых конгломератов из бластных клеток в разных органах или с резистентности к обычным цитостатическим препаратам. В связи с этим в терапии всех лейкозов и вообще гемобластозов в определенном проценте случаев бывают неудачи уже на первых порах.

Хотя патогенез ОЛ во многом расшифрован, этиология заболевания окончательно не установлена. В качестве основных в настоящее время рассматривается несколько этиологических факторов.

*Ионизирующая радиация.* Роль малых доз в лейкогенезе не установлена. Однако показано увеличение риска развития ОЛ при взрыве атомной бомбы. В настоящее время установлено, что высокодозная лучевая терапия онкологических больных в 5-10% случаев вызывает вторичные опухолевые заболевания, в том числе ОЛ.

*Химиотерапия.* Химическими мутагенами, индуцирующими острый миелобластный лейкоз и эритромиелоз, оказались мелфалан, азатиоприн, лейкеран (хлорбутин), метотрексат, циклофосфан. Таким образом, анализ радиационных причин возникновения лейкозов показал, что существует отчетливая зависимость частоты хронического миелолейкоза, острого миелобластного. Существуют отдельные описания острых лейкозов у лиц, длительно применяющих бутадион. Большое число наблюдений острого миелобластного лейкоза в качестве второй болезни касается ревматоидного артрита, болезни Вегенера и других заболеваний, когда с иммунодепрессивной целью применялись цитостатические препараты.

*Роль вирусов.* В процессе экспериментального исследования на животных были выявлены вирусные онкогены – гены, способные заставлять клетку непрерывно пролиферировать после встраивания в ее геном. Доказанная возможность вмешательства в геном человека с помощью ретро- и аденовирусов, продемонстрированная с помощью методов генотерапии, также указывает на возможность непосредственного участия вирусов в онко- и лейкогенезе.

*Роль наследственности.* Имеется ряд сообщений о множественных случаях возникновения ОЛ в одной семье. Вероятность возникновения ОЛ у ближайших родственников выше, чем в общей популяции. Установлено, что нестабильность хромосомного аппарата, имеющая место при ряде врожденных заболеваний, сопровождается повышенным риском развития ОЛ. К таким заболеваниям можно отнести врожденный агранулоцитоз, целиакию, анемию Фанкони, синдром Вискота-Олдрича и другие.

*Некоторые химические вещества.* Бензол при длительном хроническом воздействии на организм может оказывать лейкемогенный эффект.

**КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА**

Учитывая неспецифичность клинических проявлений ОЛ, диагностика заболевания основана на поэтапном применении комплекса лабораторно-инструментальных исследований. Первый этап – установление факта наличия ОЛ с помощью цитологического исследования мазков крови и костного мозга. Второй этап – разделение ОЛ на две группы: острые нелимфобластные и острые лимфобластные лейкозы. С этой целью, кроме цитологического используются цитохимические и иммунологические исследования костного мозга.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Форма  лейкоза | Пероксидаза | Липиды | PAS-  реакция | Неспецифическая  эстераза | Хлорацетат  эстераза | Кислая фосфатаза |
| Лимфобластная | - | - | + крупногрануллированная | - | - | в отдельных клетках |
| Миелобластная | + | + | + диффузная | слабо + | + | + |
| Монобластная | Слабо + или отрицат. | Слабо + или отрицат. | + мелкогрануллированная | + | - | + |
| Промиелоцитарная | + | + | + диффузная | + | + | + |
| Острый эритромиелоз | + | + | + диффузная | + | + | + |
| Недифференцированная | - | - | - | - | - | - |

Третий этап – подразделение ОЛ на формы, характеризующиеся определенным прогнозом и особенностями терапии. Для этого, наряду с вышеперечисленными методами используют цитогенетические (хромосомные нарушения диагностируются у 80% больных), молекулярно-генетические (выявление некоторых типов транслокаций, идентификация ключевых генов, метод верификации полного выздоровлении и контроля за течением резидуальной болезни), иммуногистохимические и др.

Различия между ОЛЛ и ОМЛ базируются на морфологических, цитохимических и иммунологических особенностях названных типов лейкозов. Точное определение типа лейкоза имеет первостепенное значение для терапии и прогноза.

FAB (French-American-British) классификация остается основой для верификации острых нелимфобластных лейкозов. ФАБ классификацию острых лимфобластных лейкозов в клинической практике в настоящее время практически не используют в связи с отсутствием её прогностической значимости.

Как ОЛЛ, так и ОМЛ в свою очередь подразделяются на несколько вариантов согласно FAB- классификации. Так, существуют три варианта ОЛЛ – L1, L2, L3 и семь вариантов ОМЛ:

М0 – недифференцированный ОМЛ;

М1 – миелобластный лейкоз без созревания клеток;

М2 – миелобластный лейкоз с неполным созреванием клеток;

М3 – промиелоцитарный лейкоз;

М4 – миеломоноцитарный лейкоз;

М5 – монобластный лейкоз;

М6 – эритролейкоз;

М7 – мегакариобластный лейкоз.

В соответствии с экспрессируемыми антигенами ОЛЛ делится на Т-клеточный и В-клеточный типы, включающие в себя в зависимости от степени зрелости несколько подтипов (пре-Т-клеточный, Т-клеточный, ранний пре-В-клеточный, пре-В-клеточный, В-клеточный). Четкая корреляция между морфологическими и иммунофенотипическими вариантами отсутствует, за исключением того, что морфология L3 характерна для В-клеточного лейкоза.

Что касается ОМЛ, иммунофенотипирование (т.е. определение экспрессируемых антигенов) не всегда помогает различить варианты М0 – М5. С этой целью дополнительно используют специальное цитохимическое окрашивание. Для постановки диагноза эритролейкоза (М6) и мегакариобластного лейкоза (М7) бывает достаточно иммунофенотипирования.

*Классификация ВОЗ (1979 год)*

Данная классификация построена на выделении подгрупп заболеваний в зависимости от их клонального происхождения и прогностической значимости.

Острые миелоидные лейкозы.

ОМЛ с характерными цитогенетическими транслокациями:

ОМЛ Сt (8;21)

Острый промиелоцитарный лейкоз

ОМЛ с патологической костномозговой эозинофилией

ОМЛ с 11q23 (MLL) дефектами

ОМЛ с мультилинейной дисплазией:

С предшествующим миелодиспластическим синдромом или миелодисплазией с миелопролиферацией.

Без предшествующего миелодиспластического синдрома, но с диспластическими изменениями 50% клеток в двух и более миелоидных линиях.

Вторичные ОМЛ и миелодиспластический синдром, связанные с проходимым ранее лечением:

Алкилирующими препаратами или облучением

Ингибиторами топоизомеразы II

Другими препаратами

ОМЛ никак более не категоризованные:

ОМЛ с минимальной дифференцировкой

ОМЛ без созревания

ОМЛ с созреванием

Острый миеломоноцитарный лейкоз

Острый монобластный/моноцитарный лейкоз

Острый эритроидный лейкоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый панциелоз с миелофиброзом

Миелоидная саркома

Острые лимфобластные лейкозы.

ОЛЛ из предшественников В-клеток

ОЛЛ из предшественников Т-клеток

Острый лейкоз Беркита

*Стадии острого лейкоза*

ПЕРВАЯ АТАКА – период между первыми клиническими проявлениями заболевания, постановкой диагноза и достижением первой полной ремиссии. Эта стадия характеризуется увеличением числа бластных клеток в миелограмме ≥ 20%, наличием, как правило бластных клеток в периферической крови, клиническими проявлениями болезни, связанными с замещением патологическим клоном нормальных ростков кроветворения, инфильтрацией опухолевыми клетками внутренних органов и опухолевой интоксикацией. Картина периферической крови вариабельна. В дебюте заболевания в периферической крови может наблюдаться анемия, тромбоцитопения (редко тромбоцитоз), лейкопения или гиперлейкоцитоз, нейтропения, сдвиг лейкоцитарной формулы до промиелоцитов или бластов, лейкемический провал (наличие зрелых клеток и бластов, с отсутствием промежуточных форм).

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ – бластных клеток в миелограмме ‹ 5% и отсутствуют внекостномозговые очаги поражения. Как правило, в начале ремиссии в организме больного остается большое количество резидуальных (остаточных) клеток (108-1010), которые не выявляются обычными морфологическими методами исследования, но могут быть идентифицированы с помощью молекулярно-генетических и иммунологических методов. В связи с этим можно выделить стадию минимальной остаточной болезни ОЛ. Постремиссионная терапия ОЛ по сути дела направлена на полную элиминацию остаточных лейкозных клеток, т.е. на лечение минимальной резидуальной болезни. При сохранении ремиссии в течение 5 лет говорят о гематологическом ВЫЗДОРОВЛЕНИИ от ОЛ.

РЕЦИДИВ диагностируется при количестве бластов в костном мозге более 20%, имеет место неоднократное обнаружение бластов в крови, выявление внекостномозговых лейкемических очагов. Если рецидив возникает после первой ремиссии, говорят о первом рецидиве и т.п. при неэффективности курсов химиотерапии, развитии полиорганной недостаточности и неуклонной прогрессии опухолевого роста говорят о ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ОЛ, подразумевая невозможность достижения ремиссии с помощью существующего на сегодняшний день арсенала методов лечения.

*Клиническая симптоматика*

Клиническая симптоматика ОЛ обычно неспецифична, вариабельна и связана с уменьшением продукции нормальных гемопоэтических клеток и поражением лейкозными клетками других органов. Основные клинические синдромы: это анемический, геморрагический, инфекционных осложнений, гиперпластический, опухолевой интоксикации.

Внекостномозговые поражения при острых лейкозах – в значительной мере связаны с формой опухолевого процесса: поражение лимфатических узлов с их значительным увеличением обычно имеется при остром лимфобластном лейкозе у детей, реже у взрослых, почти не встречается при других формах ОЛ. Однако эти особенности относительно специфичны для первой атаки, в рецидиве могут встречаться лейкозные разрастания в любых органах. Наиболее типичными внекостномозговыми очагами лейкемической инфильтрации являются лимфатические узлы, селезенка, печень, мозговые оболочки, кожа (чаще при миелобластном лейкозе в поздних стадиях), яички, легкие, почки, миокарда. Нейролейкемия (формы – псевдоопухолевая, менингеальная, поражение нервных стволов) чаще встречается при детском варианте острого лимфобластного лейкоза.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ**

*Острый миелобластный и миеломонобластный лейкозы*

Эти два лейкоза имеют сугубо гистохимические различия; их морфология и клиническая картина практически одинаковы.

Клиническая картинаострого миелобластного и миеломонобластного лейкоза обычно обусловлена гематологическими нарушениями. Тяжелое начало болезни с высокой температурой, некрозами в горле характерно для случаев с глубокой первичной гранулоцитопенией (менее 750 – 500 гранулоцитов в 1 мкл крови).

Нейролейкемия возникает в ¼ случаев, если не проводят её профилактику. Опухолевая ткань на разрезе имеет зеленую окраску, отсюда и название этих опухолей – хлорома.

Увеличение лимфатических узлов и органная метаплазия наблюдается редко. Часто наблюдаются лейкемиды (лейкемические инфильтраты под кожей).

Смерть может наступить на любой стадии процесса, на любом этапе прогрессии, при исключительно костномозговом поражении – от глубокого угнетения кроветворения, при распространении опухолевого роста на разные органы – в результате несовместимых с жизнью нарушений их деятельности. Частой причиной смерти больных становятся септицемия или другие инфекционные осложнения, обусловленные цитостатическим агранулоцитозом, а также геморрагический синдром, обусловленный глубокой тромбоцитопенией.

Прогноз при этой форме лейкоза зависит от возраста больного. У молодых пациентов он лучше. Частота ремиссий составляет 60-80%. Продолжительность жизни более 3 лет.

*Острый промиелоцитарный лейкоз*

Выделена самостоятельная форма острого лейкоза, для которой характерны особая морфология бластных клеток, содержащих обильную крупную зернистость, *тяжелый геморрагический синдром* и быстрота течения. Название «промиелоцитарный» лейкоз получил из-за внешнего сходства опухолевых клеток с промиелоцитами: крупная обильная зернистость заполняет цитоплазму и располагается на ядре, а также тельца Ауэра. Однако ядро этих клеток атипично и по всем остальным морфологическим особенностям, в частности гистохимическим, они отличаются от промиелоцитов.

У детей этот вид лейкоза встречается очень редко, у взрослых в 3,8% случаев.

Течение этого вида лейкоза до использования схем лечения содержащих протрансретионоевой кислоты отличалось большой злокачественностью. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляла 1 месяц, как правило, основной причиной смерти являлось кровоизлияние в головной мозг. В настоящее время частота ремиссий составляет около 80%.

*Острый монобластный лейкоз*

При монобластном остром лейкозе процесс локализуется в основном в костном мозге, но отдельные группы лимфатических узлов и селезенка могут быть увеличены. Нередко развивается инфильтрация миндалин и десен, а на поздних этапах прогрессии возможно появление инфильтратов во всех внутренних органах и лейкемидов в коже, на серозных оболочках.

Картина крови. Этот лейкоз представлен крупными бластными клетками, имеющими бобовидное, с неглубоким вдавлением, нежно-структурное ядро с несколькими нуклеолами; цитоплазма этих клеток меньше, чем у моноцита, но больше, чем у миелобласта; ее цвет бывает разных оттенков – от серо-голубого до интенсивно синего; она нередко содержит скудную пылевидную азурофильную зернистость. Иногда такие клетки встречаются только в костном мозге, а в крови имеются более зрелые элементы, напоминающие моноциты, иногда почти ничем не отличимые от них. Встречаются случаи монобластного лейкоза с нейтрофилезом в крови и с «омоложением» лейкограммы до миелоцитов. Количество тромбоцитов обычно снижается.

*Острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо)*

Клиническая картина.В большинстве случаев начало острого эритромиелоза характеризуется анемическим синдромом, который нарастает медленно, сопровождается легкой иктеричностью. Анемия обычно умеренно, не более 1-5%. Картина крови может быть и алейкемической, но по мере развития болезни наступает лейкемизация: в кровь выходят или эритрокариоциты, или бласты, или те и другие. Лейкопения, тромбоцитопения нередко наблюдаются уже с самого начала, иногда появляются позже. Билирубин обычно несколько повышен за счет непрямой фракции.

В отличие от предыдущих форм острого лейкоза, где диагностика основывается на обнаружении в пунктате костного мозга атипических бластных клеток и, следовательно, не представляет трудностей, при остром эритромиелозе пунктат часто сам по себе становится загадкой.

До установления точного диагноза никакое цитостатическое лечение проводить нельзя; малые дозы преднизолона, симптоматическая терапия – переливание крови при глубокой анемии, например, – не затруднят дальнейшую диагностику.

Морфология эритроцитов при эритромиелозе бывает различной. Обычно, как и при других острых лейкозах, несмотря на анемию, нет анизоцитоза, пойкилоцитоза. Если анизоцитоз и есть, то он не бывает столь резким, как при В12 -дефицитной анемии, нет также характерной для нее полисегментации нейтрофилов, но гигантизм и уродливость элементов гранулоцитарного ряда возможны. Нередко наблюдается гиперхромия эритроцитов с увеличением цветового показателя до 1,2-1,3.

Если сам острый эритромиелоз осложняется повышенным гемолизом, то установление именно этой формы острого лейкоза возможно при наличии PAS-положительной субстанции в клетках красного ряда и бластах, анеуплоидного клона (или клонов) в клетках красного ряда. Без этих признаков уточнить форму трудно. Какой-либо типичной органной патологии при остром эритромиелозе нет. Лимфатические узлы обычно не увеличены; печень и селезенка, как и при других формах острого лейкоза, могут увеличиваться, но чаще остаются в норме.

В анамнезе больные с этой патологией часто отмечают лучевую и химиотерапию. Болезнь поражает больных лимфогранулематозом, миеломной болезнью, эритремией.

*Острый мегакариобластный лейкоз*

Очень редкая форма ОЛ. Получить пунктат костного мозга очень затруднительно из-за миелофиброза. В крови и костном мозге наряду с недифференцируемыми бластными клетками присутствуют и мегакариобласты: элементы с бластным, но грубоватым и гиперхромным ядром, узким ободком цитоплазмы, имеющей нередко неровный контур из-за своеобразных отростков.

Клиническая картина острого мегакариобластного лейкоза большей частью лишена специфических особенностей. В исходе болезни наблюдаются подавление нормальных ростков миелопоэза или саркомный рост и другие признаки терминальной стадии. Однако, в ряде случаев острый мегакариобластный лейкоз может иметь клинико-гематологическую картину острого малопроцентного лейкоза, а по гистологии костного мозга – картину миелофиброза. Миелофиброз и невысокое содержание бластов затрудняет цитостатическую терапию, которая усугубляет цитопению. Наиболее перспективным и эффективным методом терапии острого мегакариобластного лейкоза с выраженным миелофиброзом является трансплантация костного мозга.

*Острый лимфобластный лейкоз*

Острый лимфобластный лейкоз чаще поражает детей, его пик приходится на 2-4 года; среди взрослых эта форма острого лейкоза встречается у 10-15% больных. Частота этого лейкоза в популяции приблизительно 2-3 на 100 000 в год.

Особенность клинической картины этого лейкоза у детей заключается в частом увеличении лимфатических узлов (54%), селезенки (71%). В зависимости от места преимущественного увеличения лимфатических узлов меняется и клиническая симптоматика. При их локализации в средостении, возможны сухой кашель, одышка.

Картина крови при остром лимфобластном лейкозе такая же, как и при других формах. Клиническое начало болезни может совпадать с алейкемической и лейкемической фазой. Нередко появляются неспецифические изменения в крови, связанные с нарушением структуры костного мозга: единичные эритрокариоциты, миелоциты, промиелоциты – признаки миелемии. Какой бы ни была запутанной клиническая и гематологическая картина начала болезни, пункция костного мозга, обнаруживающая десятки процентов бластов, разрешает все диагностические трудности.

Изучение Т- и В-маркеров на бластных клетках острого лимфобластного лейкоза показало, что он представляет собой неоднородную группу. Имеются по крайней мере 3 формы этого лейкоза, выявляемые по антигенным маркерам: острый лимфобластный лейкоз с бластными клетками, имеющими маркеры В-лимфоцитов, имеющими маркеры. Т-лимфоцитов и не имеющими маркеров Т- или В-лимфоцитов (последнее не означает, что они не содержат никаких антигенов). Случаев собственно В-формы острого лимфобластного лейкоза совсем мало. Лейкозным клеткам при этой форме свойственна высокая плотность IgM на поверхности.

Клинически более четко очерчены особенности Т-формы острого лимфобластного лейкоза. Эта форма чаще встречается у детей старшей группы, средний возраст больных составляет 10 лет, причем среди них преобладают лица мужского пола (соотношение полов составляет 4:1). Т-форма характеризуется повышенной частотой поражения средостения более чем у 50% больных, высокой пролиферативной активностью клеток.

Селезенка и лимфатические узлы при остром лимфобластном лейкозе увеличиваются большей частью одновременно с процессом в костном мозге. В отличие от острого миелобластного лейкоза это увеличение при данном лейкозе не есть новый этап прогрессии. Лейкемические клетки, инфильтрирующие лимфатические узлы и селезенку, оказываются, как правило, чувствительными к тем же цитостатическим препаратам, что и клетки в костном мозге. Без терапии течение острого лимфобластного лейкоза не имеет особенностей: нарастает угнетение нормальных ростков кроветворения, появляются инфекционные осложнения, геморрагии, прогрессирует анемия.

Метастазирование процесса в яички и мозговые оболочки, наиболее частое при остром лимфобластном лейкозе детей, представляет собой новый этап (следующую ступень) опухолевой прогрессии, хотя нередко очень рано возникающий. Внекостномозговые метастазы при этом лейкозе в большинстве случаев имеют значительно лучший прогноз, чем при миелобластном. От момента появления нейролейкемии до смерти больного может пройти несколько лет, в течение которых терапия сохраняет общее состояние вполне удовлетворительным. Облучение опухолевого очага, ликвидируя его, не обязательно сопровождается вспышкой процесса в других местах и костном мозге в первую очередь.

*Острый плазмобластный лейкоз*

Особенностью этой формы лейкоза является способность клеток продуцировать патологические иммуноглобулины. Плазмобластный острый лейкоз представлен в костном мозге и крови преимущественно плазмобластами, нередко атипичными, и недифференцируемыми бластами с лишенной базофилии цитоплазмой, возможно, относящимися к клеткам-предшественницам; встречаются плазмоциты и в крови. В сыворотке крови больных обнаруживается М-градиент за счет резкого увеличения продукции лейкозными клетками моноклонального иммуноглобулина.

Дифференцировка с миелобластными лейкозами цитохимическая (отсутствие пероксидазы в лейкемических клетках плазмобластного лейкоза).

*Прогностические факторы при ОМЛ*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Факторы | Благоприятный прогноз | Неблагоприятный прогноз |
| Клинические факторы | | |
| Возраст | < 45 лет | < 2 лет и > 60 лет |
| Лейкоцитоз | < 25х109/л | > 100х109/л |
| Поражение ЦНС | Отсутствует | Присутствует |
| Циторедукция | Быстрая | Медленная |
| Морфологические факторы | | |
| Тельца Ауэра | + | - |
| Эозинофилы | + | - |
| FAB вариант | М3, М4 | М5, М6, М7 |
| Поверхностные маркеры | | |
| Миелоидные | CD14-, CD13- | CD14+, CD13+, CD34+ |
| HLA-DR | НЕГАТИВНЫЕ | ПОЗИТИВНЫЕ |
| TdT | + | + |
| Лимфоидные | CD2, CD19 | Бифенотипичность |

*Прогностические факторы при ОЛЛ*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Факторы | Благоприятный прогноз | Неблагоприятный прогноз |
| Лейкоциты | < 10х109/л | > 50х109/л |
| Возраст | 3-7 лет | Более 10 лет |
| Пол | Женский | Мужской |
| Время достижения ремиссии | < 14 дней | > 28 дней |
| Гиперпластический синдром | - | + |
| Поражение лимфоузлов средостения | - | + |
| Нейролейкемия | - | + |
| FAB вариант | L1 | L2, L3 |
| Гемоглобин | > 100 | < 70 |
| Тромбоциты | > 10х109/л | < 30х109/л |
| Иммуноглобулины | Нормальное | Сниженное |
| Иммунофенотип | Ранние пре-В клетки | Т, В-клетки |
| Цитогенетические маркеры | Гиперплоидия  6q | Псевдоплоидия  t (9,22)  t(8,14)  t(14,11)  t(14q+) |

**ДОМАШНЕЕ ЗАДАНИЕ**

Перечислите основные клинико-лабораторные критерии при остром лейкозе.

Перечислите осложнения острого лейкоза.

**ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ**

1. Современная схема кроветворения, функция клеток крови.
2. Методика выполнения стернальной пункции, трепанобиопсии.
3. Этиопатогенез острых лейкозов.
4. Современная классификация острых лейкозов.
5. Стадии острого лейкоза.
6. Клинические синдромы при остром лейкозе.
7. Особенность клинической картины острого лейкоза в зависимости от форм.
8. Факторы неблагоприятного прогноза при миелобластных и немиелобластных формах острого лейкоза.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Абдулкадыров К.М. с соавт. Гематологические синдромы в общей клинической практике // «Элби», Санкт-Петербург.-1999.-С.83-94.
2. Воробьёв А.И. Руководство по гематологии.// «Ньюдиамед», Москва.-2003.-Т1.
3. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии// «Бином»- Москва.-2001.-С.85-93.
4. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Справочник. // «МЕДпресс-информ».-Москва.-2004.-С.317-356.
5. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. // «Медицина»-Москва.-1990.
6. Шифман Ф.Д. Патофизиология крови. // «Бином».-Москва.-2000.-С.71-123, 343-358.