

Лейкозы

Лейкозы – это термин, объединяющий многочисленные опухоли кроветворной системы, возникающие из кроветворных клеток и поражающие костный мозг. Разделение лейкозов на 2 основные группы - острые и хронические- определяется строением опухолевых клеток. К острым отнесены лейкозы, клеточный субстрат, которых представлен бластами, а к хроническим - лейкозы, при которых основная масса опухолевых клеток дифференцирована и состоит в основном из зрелых элементов. Продолжительность заболевания же определяет отнесения того или иного лейкоза к группе острых или хронических.

Этиология и патогенез

Причинами возникновения острых лейкозов и хронического мелколейкоза человека могут быть нарушения состава и структуры хромосомного аппарата, наследственно обусловленные или приобретенные под влиянием некоторых мутагенных факторов. Одним из них является ионизирующая радиация. Причиной развития лейкозов является также действие химических мутагенов.

Доказано учащение острых лейкозов среди лиц, подвергающихся воздействию бензола, а также среди больных, получавших цитостатические иммунодепрессанты, частота острых лейкозов среди этого контингента больных повышается в сотни раз. Известны факты возникновения острого миелобластного лейкоза, острого эритромиелоза на фоне длительной химиотерапии хронического лимфолейкоза, микроглобулинемии Бальденстрема, миеломной болезни, лимфогранулематоза и других опухолей. Показана предрасполагающая к лейкозам роль наследственных дефектов в миелоидной и лимфатической тканях. Описаны наблюдения доминантного и рецессивного наследования хронического лимфолейкоза, отмечена низкая заболеваемость этим лейкозам в некоторых этнических группах и повышенная- в других. Чаще в этих случаях наследуется не сам лейкоз, а повышенная изменчивость-нестабильность хромосом, предрасполагающая подоначальные миелоидные или лимфатические клетки к лейкозной трансформации. Применение хромосомного анализа позволило установить, что при любом лейкозе происходит расселение по организму клона опухолевых лейкозных клеток-потомков одной первоначально мутировавшей клетки,. Нестабильность генотипа злокачественных клеток при лейкозах обуславливает появление в первоначальном опухолевом клоне

новых клонов, среди которых в процессе жизнедеятельности организма, а также под воздействием лечебных средств “отбираются” наиболее автономные клоны. Этим феноменом объясняются прогредиентность течения лейкозов, их уход из-под контроля цитостатиков.

Лейкозы острые

По морфологическим критериям выделяют следующие основные формы острых лейкозов: лимфобластную, миелобластную, промиелоцитарную, миеломонобластную, монобластную, мегакариобластную, эритромиелоз, плазмобластную, недифференцируемую, малопроцентный острый лейкоз.

Клиническая картина

Для всех острых лейкозов характерны нарастающая <беспричинная> слабость, недомогание, иногда одышка, головокружение, обусловленные анемией. Повышение температуры тела, интоксикация - частные симптомы нелимфобластных острых лейкозов. Увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки в развернутой стадии встречается не при всех острых лейкозах, но может развиваться независимо от формы острого лейкоза в терминальной стадии. Нередок геморрагический синдром, обусловленный, прежде всего тромбоцитопенией: кровоточивость слизистых оболочек, петехиальная сыпь на коже, особенно голеней. В легких, миокарде и других тканях и органах могут появляться лейкозные бластные инфильтраты.

Диагностика острых лейкозов строится на данных цитологического исследования крови и костного мозга, обнаруживающих высокий процент бластных клеток. На разных этапах их в крови обычно нет, но выражена цитопения. Поэтому при цитопении, даже касающейся одного ростка, необходима пункция костного мозга, которую можно делать амбулаторно. В костном мозге отмечается высокое содержание бластов при всех острых лейкозах, за исключением острого малопроцентного лейкоза, при котором в течение многих месяцев в крови и костном мозге процент бластных клеток может быть менее 15-20, причем в костном мозге

при этой форме, как правило, процент бластов меньше, чем в крови. Форму острого лейкоза устанавливают с помощью гистохимических методов.

Наиболее частные формы острого лейкоза у взрослых – миелобластный и миеломонобластный лейкозы. В начале заболевания при этих формах печень и селезенка обычно нормальных размеров, лимфатические узлы не увеличены, вместе с тем нередко глубокая гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения. Нередко выражена интоксикация, повышена температура тела. Бластные клетки имеют структурные ядра с нежной сетью хроматина нередко несколько мелких нуклеол; цитоплазма бластных клеток содержит азорифильную зернистость или тельца Ауэра, которые дают положительную реакцию на пероксидазу и липиды. При миеломонобластном лейкозе в цитоплазме выявляются не только эти вещества, но и α -нафтилэстераза, характерная для элементов моноцитарного ряда; α -нафтилэстераза подавляется фторидом натрия.

Острый лимфобластный лейкоз чаще встречается у детей. Как правило, с самого начала протекает с лимфаденопатией, увеличением селезенки, оссалгиями. В крови в начале может отмечаться лишь умеренная нормохромная анемия, лейкопения, но в костном мозге – тотальный бластоз. Бластные клетки имеют округлое ядро с нежной сетью хроматина и 1-2 нуклеолами, беззернистую узкую цитоплазму. При ШИК –реакции в цитоплазме выявляются глыбки гликогена, сосредоточенные в виде ожерелья вокруг ядра.

Острый промиелоцитарный лейкоз встречается довольно редко ; до последнего времени он характеризовался быстротой течения. Ему присущи выраженная интоксикация, кровоточивость и гипофибриногемия, обусловленные ДВС- синдромом. Лимфатические узлы, печень и селезенка обычно не увеличены. В гемограмме анемия, выраженная тромбоцитопения, в костном мозге большой процент атипических бластов. Бластные клетки различной величины и формы имеют цитоплазму, густо заполненную в одних клетках крупной фиолетово-бурой зернистостью, располагающейся на ядре, в других- мелкой обильной азурофильной зернистостью ; нередко тельца Ауэра. Зернистость содержит кислые сульфатированные мукополисахариды. Ядра этих лейкозных клеток в крови нередко имеют двудольчатую форму, еще чаще их форму бывает трудно различить из-за обилия зернистости в цитоплазме. Непосредственной причиной смерти больного чаще всего бывает кровоизлияние в мозг .

Острый монобластный лейкоз встречается относительно редко. Типичное начало этой формы мало отличается от миелобластной, но более выражено интоксикация и повышение температуры тела до фебрильных цифр. Частым симптомом - гиперплазия слизистой оболочки десен из-за лейкоэмических пролифератов в них. В крови вначале может быть относительно сохранен гранулоцитарный росток, наряду с бластными обнаруживается много зрелых, большей или меньшей степени уродливых моноцитов. Бластные клетки имеют бобовидное структурное ядро с несколькими нуклеолами и серовато-голубую цитоплазму, иногда со скудной азурофильной зернистостью. Цитохимически выявляются положительная реакция на α -нафтилэстеразу, подавляемая фторидом натрия, слабopоложительная реакция на пероксидазу и липиды. В сыворотке крови и моче этих больных высок уровень лизоцима.

Острый плазмобластный лейкоз характеризуется появлением в костном мозге и крови плазмобластов и плазмочитов с чертами клеточного атипизма; кроме того, обнаруживается немало недифференцируемых бластов. Характерные цитохимические признаки этой формы острого лейкоза неизвестны; ее особенностью является обнаружение парапротеина в сыворотке. Нередко выражены экстрамедуллярные лейкоэмические очаги – увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, лейкоэмиды в коже, яичках.

Острый мегакариобластный лейкоз очень редок. Для него характерно присутствие в костном мозге и крови мегакариобластов (клеток с бластным, но гиперхромным ядром, узкой цитоплазмой с нитевидными выростами), а также недифференцированных бластов. Нередко в крови и костном мозге встречаются уродливые мегакариоциты и осколки их ядер. Характерен тромбоцитоз (от 1—10 тыс. в мкл).

Острый эритромиелоз встречается сравнительно редко. Заболевание характеризуется гиперплазией клеток красного ряда без признаков резкого гемолиза. Клинические симптомы: прогрессирование нормо- или гиперхромной анемии без ретикулоцитоза (обычно до 2%), нерезкая иктеричность из-за распада эритрокариоцитов, нарастающие лейкопения и тромбоцитопения. В костном мозге повышено содержание клеток красного ряда с наличием многоядерных эритробластов и недифференцированных бластных клеток. В отличие от других форм острого лейкоза опухолевые клетки красного ряда нередко дифференцируются до стадии оксифильного нормоцита или до эритроцита. Острый эритромиелоз часто трансформируется в острый миелобластный.

Нейролейкемия является одним из частых осложнений острого лейкоза, реже – хронического миелолейкоза. Нейролейкемия – это лейкомическое поражение /инфильтрация/ нервной системы. Особенно часто это осложнение встречается при остром лимфобластном лейкозе детей, реже - при других формах острого лейкоза. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга (прогностически это более тяжелый тип опухолевого поста).

Клиника нейролейкемии складывается из менингеального и гипертензионного синдромов. Отмечают стойкую головную боль, повторную рвоту, вялость, раздражительность, отек дисков зрительных нервов, нистагм, косоглазие и другие признаки поражения черепных нервов и менингеальные знаки. В спинно-мозговой жидкости высокий бластный цитоз. Обнаружение высокого цитоза и бластных цитозов и бластных клеток в спинно-мозговой жидкости – более ранний признак нейролейкемии, чем описанная клиническая картина. При внутримозговых метастазах картина опухоли мозга без цитоза.

Лечения острых лейкозов

При остром лейкозе показана срочная госпитализация. В отдельных случаях при точном диагнозе возможно цитостатическое лечение в амбулаторных условиях. Применяют потегенетическое лечение для достижения ремиссии с помощью комбинированного введения цитостатиков с целью ликвидации всех явных и предполагаемых лейкомоических очагов, при этом возможна выраженная депрессия кроветворения. Ремиссией при остром лейкозе называют состояние, при котором в крови уровень тромбоцитов выше 100-104 в 1 мкл лейкоцитов - выше 3000 мкл, в костном, мозге бластов менее 5 %, в лимфоидных клетках менее 30% , нет внекостно-мозговых лейкомических пролифератов. При остром лимфобластном лейкозе детей обязательным критерием полноты ремиссии является нормальный состав спинно-мозговой жидкости.

Лейкозы хронические

Чаще встречаются лимфолейкозов, миелолейкозов, миеломная болезнь, эритремия, реже- хронический сублейкемический миелоз (остеомиелосклероз, миелофиброз), хронический моноцитарный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема.

При хроническом миелолейкозе опухолевым процессом поражается как гранулоцитарный, так и тромбоцитарный и эритроцитарный ростки костного мозга. Родоначальница опухоли-клетка- предшественница миелопоза. Процесс может распространяться на печень, селезенку, а в терминальной стадии пораженной может оказаться любая ткань.

В классическом течении хронического миелолейкоза выделяют развернутую и терминальную стадии. В начале развернутой стадии у больного отсутствуют жалобы, не увеличена или незначительно увеличена селезенка, состав периферической крови изменен. Развернутая стадия может продолжаться в среднем 4 года. При правильной терапии состояние больных остается удовлетворительным, они сохраняют трудоспособность, ведут обычный образ жизни при амбулаторном наблюдении и лечении. В терминальной стадии течение хронического миелолейкоза приобретает черты злокачественности: наблюдаются высокая лихорадка, быстро прогрессирующее истощение, боль в костях, резкая слабость, быстрое увеличение селезенки, печени, иногда увеличение лимфатических узлов. Для этой стадии характерны появление и быстрое нарастание признаков подавления нормальных ростков кроветворения – анемия, тромбоцитопения, осложняющаяся геморрагическим синдромом, гранулоцитопения, осложняющаяся инфекцией, некрозами слизистых оболочек. Длительность жизни больных в этой стадии чаще не превышает 6-12 месяцев.

В развернутой стадии диагноз может установить путем анализа <немотивированной> природы нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом в формуле до миелоцитов и промиелоцитов, обнаружения существенно повышенного соотношения лейкоциты/эритроциты в костном мозге и <филадельфийской> хромосомы в гранулоцитах крови и клетках костного мозга. В трепанате костного мозга уже в этот период, как правило, наблюдается почти полное вытеснение жира миелоидной тканью. Важнейшим гематологическим признаком терминальной стадии хронического миелолейкоза является бластный криз – увеличение содержания бластных клеток в костном мозге и крови. Кариологически в терминальной стадии более чем 80% случаев определяется появление клонов кроветворных клеток, содержащих ненормальное число хромосом.

Хронический лимфолейкоз представляет собой доброкачественную опухоль иммунокомпонентной системы; основу опухоли составляют морфологически зрелые лимфоциты. Начало болезни нередко определить не удается: среди полного здоровья и отсутствия у больного каких-либо неприятных субъективных ощущений в крови обнаруживают небольшой, но постепенно нарастающий лимфоцитоз. На ранних этапах число лейкоцитов может быть нормальным. Характерный признак болезни увеличение лимфатических узлов. Иногда их увеличение обнаруживают одновременно с изменениями в крови иногда позже. Увеличение селезенки - частый симптом; реже увеличивается печень. В крови наряду с увеличением числа лимфоцитов, присутствием единичных пролимфоцитов и иногда редких лимфобластов часто можно отметить характерные для хронического лимфолейкоза так называемые тени Гумпрехта - разрушенные при приготовлении мазка ядра лимфоцитов, в которых среди глыбок хроматина можно заметить нуклеолы в развернутой стадии болезни содержание нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов многие годы может оставаться на нормальном уровне. В костном мозге при хроническом лимфолейкозе находят высокий процент лимфоцитов.

Развитие заболевания не редко сопровождается с снижением общего уровня γ - глобулинов. Угнетение гуморального иммунитета проявляется частыми инфекционными осложнениями, особенно пневмониями. Другое нередкое осложнение - цитопения, чаще анемии и тромбоцитопении. Это осложнение может быть связано с появлением аутоантител против эритроцитов и тромбоцитов или эритрокарлеоцитов и мегакариоцитов. Но это не единственный механизм цитопении при хроническом лимфолейкозе; возможно подавляющее действие лимфоцитов (в частности, Т-лимфоцитов) на клетки-предшественники эритропоэза или тромбоцитопоэза. Терминальная стадия хронического лимфолейкоза, проявляющаяся саркомным ростом или бластным кризом, наблюдается нечасто, особенно редок бластный криз.

Развитие лимфосаркомы в ряде случаев может сопровождаться сменой лимфоцитоза в крови нейтрофилезом.

Волосато-клеточный лейкоз - особая форма хронического лимфолейкоза, при котором лимфоциты имеют гомогенное ядро, напоминающее ядро бласта, ворсинчатые выросты цитоплазмы. Цитоплазма этих клеток содержит много кислой фосфатазы, устойчивой к действию тартариковой кислоты. Клиническая картина характеризуется увеличением селезенки, незначительным увеличением периферических лимфатических узлов и выраженной цитопенией. В 75% случаев

волосато-клеточного лейкоза, протекающего с увеличением селезенки, эффективной оказывается спленэктомия. Если цитопения не связана с увеличением селезенки или есть какие-либо иные органные изменения или лимфаденопатия, терапией выбора является применение α -интерферона (3-9 млн ЕД внутримышечно ежедневно в течение многих месяцев с учетом положительной динамики показателей крови, изменений в пораженных тканях).

Отдельную форму представляет собой хронический лимфолейкоз с поражением кожи- *форма Сезари*. Процесс начинается нередко с поражения кожи, кожного зуда, появления локальных лимфатических инфильтратов под эпидермисом, которые затем могут стать тотальными. Постепенно нарастают лимфоцитоз и процент уродливых лимфоцитов в крови. Это обычно крупные клетки с изрезанными контурами ядра петлистой структуры, но клетки могут быть и небольшими с бобовидным ядром. Доказана принадлежность этих лимфоцитов к Т-клеткам. Лимфаденопатия может быть смешанной природы: одни лимфатические узлы увеличены реактивным следствием инфекции в коже, другие - в связи с их лейкоэмической инфильтрацией. Селезенка может увеличиться в процессе болезни. Лечение формы Сезари нередко дает эффект длительное применение малых доз хлорбутина, который снимает каждый зуд, уменьшает лейкоэмическую инфильтрацию кожи.

Лечение хронического лимфолейкоза, проявляющегося ростом лейкоцитоза, умеренной лимфаденопатией, начинают с применения хлорбутина. При значительных размерах лимфатических узлов используют циклофосфан. Стероидную терапию назначают при аутоиммунных осложнениях, геморрагическом синдроме, а также неэффективности отдельных цитостатиков. Длительное применение стероидов при хроническом лимфолейкозе противопоказано. При значительной плотности периферических лимфатических узлов, вовлечении в процесс лимфатических узлов брюшной полости с успехом используют комбинации препаратов типа ВАМП или сочетания циклофосфана, винкристина или винбластина и преднизолона (СОР или СVP). Облучают селезенку. Лимфатические узлы, кожу. Одним из методов лечения аутоиммунной цитопении при хроническом лимфолейкозе является спленэктомия. Особое значение имеет лечение инфекционных осложнений. В последнее время стали применять лейкоцитозферез для лечения лимфолейкоза с высоким лейкоцитозом и цитопенией. Больные хроническим лимфолейкозом многие годы сохраняют хорошее самочувствие и трудоспособность.

Хронический моноцитарный лейкоз относится к редким формам лейкозов характеризуется высоким моноцитозом в периферической крови (20-40%) при нормальном или несколько повышенном числе лейкоцитов. Наряду со зрелыми моноцитами в крови имеются единичные промоноциты. В костном мозге процент моноцитов повышен незначительно, но трепанате наблюдается гиперплазия костно-мозговой ткани с диффузным разрастанием моноцитарных элементов. В крови и моче высокое содержание лизоцима. У 50% больных пальпируется селезенка. Длительное благополучное течение хронического моноцитарного лейкоза может смениться терминальной стадией, имеющей те же особенности, что и терминальная стадия хронического миелного лейкоза, только при глубокой анемии необходимо периодическое переливание эритроцитной массы, которое можно проводить амбулаторно.