Тема: ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

План лекции:

1. Понятие и виды лимфопролиферативных заболеваний.

2. Хронический лимфолейкоз: причины, картина крови.

3. Миеломная болезнь: причины, картина крови.

4. Лейкемоидные реакции: причины, картина крови.

 По месту возникновения лимфопролиферативные заболевания делятся на две большие группы. Лимфопролиферативные заболевания, возникающие в костном мозге, обозначаются термином «лейкоз». Для опухолей, первично расположенных вне костного мозга (лимфатические узлы, селезенка и др.) используется термин «неходжкинская злокачественная лимфома» или «лимфосаркома».

 Хронические лейкозы лимфоидной ткани в свою очередь делятся на Т-клеточные и В-клеточные.

 К хроническим лейкозам лимфоидной природы относятся:

* хронический лимфолейкоз (В- и Т-клеточный)
* пролимфоцитарный лейкоз (В- и Т-клеточный)
* волосатоклеточный лейкоз
* миеломная болезнь
* лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.

Хронический лимфолейкоз.

 Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) - это опухоль, первично возникающая

в костном мозге в результате опухолевой трансформации чаще В-лимфоцитов (95%) , реже – Т-лимфоцитов с последующей их моноклональной пролиферацией. Субстрат опухоли составляют зрелые лимфоциты.

 ХЛЛ составляет 30% всех случаев лейкоза. Частота заболеваемости – 2,7-3,0 на 100 тысяч населения. Болеют в основном лица старше 50 лет.

 ХЛЛ относится к медленно прогрессирующим заболеваниям, средняя продолжительность жизни составляет около 10 лет. Опухоль постепенно вытесняет нормальные клетки кроветворения, что со временем приводит к развитию недостаточности костномозгового кроветворения. Накопление опухолевых клеток связано с нарушением в них регуляции программированной клеточной смерти (апоптоза).

 Заболевание сопровождается общими для многих лейкозов неспецифическими признаками: слабостью, быстрой утомляемостью, повышенным потоотделением, потерей массы тела, связанными с опухолевой интоксикацией. Для больных ХЛЛ характерна повышенная восприимчивость к инфекциям вследствие нарушений в системе клеточного и гуморального иммунитета (инфекции дыхательных путей, мочевыводящей системы, вызванные стафилококками, стрептококками, вирусами).

 Наиболее частым исходом ХЛЛ является его трансформация в острый пролимфоцитарный лейкоз, что сопровождается потерей чувствительности к лечению.

Картина крови при ХЛЛ:

1. Основным гематологическим показателем при ХЛЛ является абсолютный лимфоцитоз более 10·109/л (против 1,2-3,0·109/л в норме). В лейкоцитарной формуле процент морфологически зрелых лимфоцитов составляет от 45% до 95%, встречаются единичные пролимфоциты.
2. Лимфоциты при ХЛЛ характеризуются небольшими размерами (7-10 мкм). Отличительной особенностью лейкозно измененных лимфоцитов является нестойкость их мембран к механическим воздействиям, поэтому при приготовлении мазка крови часть лимфоцитов разрушается и обнаруживается в виде клеток лейколиза (тени Боткина-Гумпрехта). Клетки лейколиза имеют вид образований неправильной формы розово-фиолетового цвета.
3. Наиболее характерным вариантом течения хронического лимфолейкоза является лейкемический с количеством лейкоцитов от 30·109/л до 200·109/л. Однако в ряде случаев хронический лимфолейкоз протекает с лейкопенией (1,5- 3,0·109/л).
4. Красная кровь в начальной стадии хронического лимфолейкоза страдает мало, однако с течением времени развивается анемия. Значительная роль в патогенезе анемии принадлежит гемолизу. При лимфолейкозе чаще, чем при других вариантах лейкоза, наблюдается аутоиммунная форма гемолитической анемии, связанная с образованием антител против собственных эритроцитов.
5. Тромбоцитопения обычно появляется тогда, когда в костном мозге обнаруживается массивная лимфоидная инфильтрация. Однако в ряде случаев тромбоцитопения возникает рано.

Миеломная болезнь

 Миеломная болезнь (МБ) - это опухолевое заболевание кроветворной системы, характеризующееся злокачественным разрастанием плазматических клеток.

 В процессе развития заболевания выделяют 2 стадии: хроническую (развернутую) и острую (терминальную). В хронической стадии опухоль не выходит за пределы костного мозга, не прорастает кортикальный слой кости, отсутствуют или выражены умеренно признаки депрессии миелопоэза и общие симптомы.

 В терминальной стадии заболевания опухоль прорастает в мягкие ткани, метастазирует во внутренние органы, резко выражены симптомы интоксикации, развивается анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Частым проявлением МБ является миеломная нефропатия. Для МБ характерным является разрушение костей, что проявляется болями, опухолями и переломами костей и связано с синтезом плазматическими клетками факторов, активирующих остеокласты.

 Плазматические клетки в норме принимают участие в гуморальном иммунитете, образовании иммуноглобулинов. Патологически измененный клон плазматических клеток при миеломной болезни усиленно вырабатывает моноклоновый белок – парапротеин. Повышается общее количество белка в крови. Происходит выделение парапротеина с мочой (белок Бен-Джонса).

 Частота встречаемости миеломной болезни - 3,5 на 100 тысяч человек.

Лабораторная диагностика МБ:

 Основана на морфологическом подтверждении опухолевого процесса плазмоклеточной природы в костном мозге и выявлении продукта синтеза опухолевых клеток – моноклонального иммуноглобулина. Дополнительную роль играет рентгенологическое выявление деструктивного процесса в костях. В периферической крови выраженных специфических изменений при МБ нет.

1. В костном мозге отмечается разрастание плазматических клеток – более 12-15%
2. В крови у 90% больных отмечается гиперпротеинемия с моноклональной иммуноглобулинопатией (свыше 30 г/л). На электрофореграмме сыворотки крови моноклональный иммуноглобулин выявляется в виде четкой, гомогенной фракции. У 15% больных МБ в крови накапливается в значительном количестве и выделяется с мочой термолабильный белок Бенс-Джонса
3. Классическим симптомом миелоидной болезни является стабильное и резкое увеличение СОЭ до 80-90 мм/час
4. Плазматические клетки в периферической крови в хронической стадии отсутствуют и появляются в значительном количестве только в терминальной стадии.

Лейкемоидные реакции

 Это изменения крови, сходные с картиной крови при лейкозах. Лейкемоидные реакции делятся на 2 типа: миелоидного и лимфатического.

 При лейкемоидных реакциях миелоидного типа картина крови напоминает хронический миелолейкоз; при реакциях лимфатического типа – хронический лимфолейкоз.

 Лейкемоидные реакции отличаются от лейкозов следующими признаками:

* при лейкемоидных реакциях в большинстве случаев удается найти причину, их вызвавшую
* изменения крови при лейкемоидных реакциях неустойчивы и исчезают после ликвидации вызвавшего их патологического процесса
* лейкемоидные реакции миелоидного типа никогда не сопровождаются базофилией.
* Лейкемоидные реакции нейтрофильного типа в клинической практике встречаются наиболее часто и иначе называются реактивный нейтрофилез. Для лейкемоидных реакций этого типа характерно сочетание нейтрофилеза с высоким лейкоцитозом, а также сдвиг влево за счет увеличения содержания палочкоядерных нейтрофилов, редко с появлением миелоцитов. Реактивный нейтрофилез может развиться при тяжелых бактериальных инфекциях, нагноительных процессах, сепсисе, после введения кортикостероидных препаратов и др. Картина крови при этом напоминает начальную фазу хронического миелолейкоза, отличаясь от него следующими признаками: наличием у больного основного заболевания, обычно тяжелой инфекции; отсутствием в крови промиелоцитов и миелобластов; отсутствием эозинофилии и базофилии, характерных для миелолейкоза и нормализацией картины крови после лечения основного заболевания.
* Моноцитарные лейкемоидные реакции (реактивный моноцитоз) могут развиться при туберкулезе, ревматизме, сифилисе, хронических воспалительных процессах (хроническом пиелонефрите). Для лейкемоидных реакций моноцитарного типа характерен выраженный абсолютный моноцитоз. Реактивный моноцитоз следует отличать от хронического моноцитарного лейкоза, который в течение ряда лет протекает бессимптомно, в то время как при реактивном моноцитозе имеются признаки основного заболевания. При длительном моноцитозе неясного происхождения проводят исследование костного мозга и определяют содержание фермента лизоцима в крови и моче. В случае моноцитарного лейкоза выявляют значительное повышение активности лизоцима, являющего маркером этого вида лейкоза.
* Лейкемоидные реакции эозинофильного типа чаще возникают при гельминтозах, аллергических состояниях (эозинофильные инфильтраты, эозинофильные пневмонии, бронхиальная астма, лекарственная и пищевая аллергия). Характеризуются выраженным лейкоцитозом до 40-50·109/л с высокой эозинофилией (60-80%) за счет зрелых форм эозинофилов.
* Симптоматические эритроцитозы иначе называются эритроцитарные лейкемоидные реакции. Различают относительные и абсолютные эритроцитозы. Относительные эритроцитозы обусловлены уменьшением объема плазмы крови при обезвоживании организма (неукротимая рвота, профузный понос). При абсолютных эритроцитозах увеличивается масса циркулирующих эритроцитов из-за повышенной продукции их в костном мозге. Такие эритроцитозы нередко сопровождают состояния кислородного голодания любой природы, заболевания почек, злокачественные опухоли, тиреотоксикоз и др. В некоторых случаях возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику с эритремией. Основными отличиями симптоматических эритроцитозов являются: наличие основного заболевания, отсутствие панцитоза в крови, нормализация количества эритроцитов в результате лечения основного заболевания.
* Лейкемоидные реакции лимфатического типа. Симптоматические, вторичные лимфоцитозы чаще всего наблюдаются у детей при вирусных инфекциях (ветряной оспе, гриппе и др.). По картине крови они могут напоминать хронический лимфолейкоз, однако проводить дифференциальную диагностику у детей нет необходимости, так как дети не болеют хроническим лимфолейкозом. У взрослых вторичные лимфоцитозы наблюдаются при хронических инфекциях (туберкулез, сифилис и др.) и требуют дифференциальной диагностики с хроническим лимфолейкозом. Основными отличиями лейкемоидной реакции от лейкоза являются: наличие основного заболевания, лимфоцитоз в крови менее 10,0·109/л, лимфоцитоз в костном мозге менее 30%, нормализация картины крови после лечения основного заболевания.

Контрольные вопросы:

1. Где локализуется первичная опухоль при лимфосаркоме.

2. Что такое клетки лейколиза и как они образуются.

3. Важнейший диагностический критерий ХЛЛ.

4. Маркер миеломной болезни.

5. Что такое лейкемоидные реакции.