

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

"Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора

В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра судебной медицины и патологической анатомии
имени проф. П.Г.

Подзолкова с курсом ПО

РЕФЕРАТ

«Острый лейкоз»

Выполнил: ординатор 1-го года

Воробович никита Сергеевич

Руководитель: зав. кафедрой, К.М.Н.,

Хоржевский Владимир Алексеевич

Красноярск, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение и актуальность	3
2. Классификация	4
3. Этиология и патогенез.....	5
4. Патоморфологическая картина	7
5. Особенности патогенеза и проявлений при различных формах...	10
6. Патоморфологическая диагностика.....	13
7. Выводы.....	17
8. Список литературы.....	18

ВВЕДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ

Лейкозы — опухоль, возникающая из кроветворных клеток с обязательным поражением костного мозга и вытеснением нормальных ростков кроветворения.

Заболеваемость Лейкозами неодинакова в различных возрастных и этнических группах. Так, напр., острый лимфобластный Лейкоз значительно чаще встречается в детском и юношеском возрасте, хронический лимфолейкоз — в пожилом возрасте. По данным некоторых авторов, в СССР острые Лейкозы составляют 3,1 : 100 000, хронические 1,0— 1,7 : 100 000.

В последнее время у детей отмечается рост онкологической заболеваемости, в том числе острым лейкозом (ОЛ), частота которого достигает 5 на 100 000 населения. В связи с отсутствием опухолевой настороженности у медработников, а нередко — с поздней обращаемостью родителей за медицинской помощью участились случаи поздней диагностики лейкоза. Своевременная диагностика ОЛ повышает эффективность проведения противоопухолевой терапии и дает шанс ребенку на полное излечение. Благодаря внедрению международных протоколов лечения ОЛ выживаемость детей в возрасте до 18 лет достигла в настоящее время 85%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация лейкозов базируется главным образом на морфологических, цитохимических и кариологических особенностях лейкозных клеток. По этим особенностям все лейкозы делятся на две основные группы — острые и хронические. К острым отнесены лейкозы, при которых основная масса опухолевых клеток представлена бластами, а к хроническим такие, при которых основная масса опухолевых клеток дифференцирована и состоит гл. обр. из зрелых форм гранулоцитов или эритроцитов, лимфоцитов, или плазмоцитов. Т. о., продолжительность болезни не является критерием для отнесения лейкоза к острой или хронической группе заболевания.

К острым лейкозам относятся следующие основные формы: лимфобластный, миелобластный, промиелоцитарный, монобластный, миеломонобластный, плазмобластный, мегакариобластный, эритромиелоз, недифференцируемый лейкоз. Кроме того, выделяют форму острого лейкоза, одним из основных признаков которой является малое содержание бластов в костном мозге и крови на первых этапах заболевания — так наз. мало-, процентный (олигобластный, тлеющий) острый лейкоз.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причинами возникновения острых лейкозов могут быть нарушения состава и структуры хромосомного аппарата как наследственно обусловленные, так и приобретенные под влиянием некоторых мутагенных факторов, одним из которых является ионизирующее излучение.

Причиной развития лейкоза является также действие хим. мутагенов. Доказано значительное учащение острых лейкозов среди лиц, подвергшихся воздействию бензола, а также среди больных, длительно получавших цитостатические иммунодепрессанты. Факты возникновения острого миелобластного лейкоза, острого эритромиелоза на фоне длительной химиотерапии хрон. лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема и других лимфопролиферативных заболеваний, а также возникновение острых лейкозов на фоне химиотерапии ревматоидного полиартрита, гранулематоза Вегенера подтверждают предположение о провоцирующей роли хим. факторов в развитии лейкоза.

Показана предрасполагающая к лейкозам роль наследственных дефектов миелоидной и лимфоидной ткани. Отмечено заметное учащение случаев острого миелобластного лейкоза, острого эритромиелоза и хрон. миелолейкоза у больных с синдромом Дауна (трисомия по 21-й паре хромосом), синдромом Блума (спонтанные разрывы хромосом). Повышена частота возникновения острых лейкозов у лиц с наследственной патологией, обусловленной нерасхождением половых хромосом (синдром Клайнфельтера, синдром Тернера и др.).

С помощью хромосомного анализа удалось установить, что при любом Лейкозе происходит расселение по организму опухолевых лейкозных клеток-потомков одной первоначально мутировавшей клетки. Доказательством этого процесса является однотипность хромосомных маркеров в клетках всех лейкоэмических инфильтратов, бластах крови, костного мозга и

цереброспинальной жидкости, а также однотипность маркеров при первичном проявлении острого лейкоза и при его рецидиве. Наблюдаются хроматидные фрагменты, делеций хромосом, дицентрики, указывающие на мутагенное воздействие, в других случаях отмечается анеуплоидия, полиплоидность. С течением заболевания возникают новые хромосомные изменения, указывающие на формирование поликлоновости. Гипотеза об аутохтонном первично-множественном возникновении лейкозных очагов не подтвердилась.

При остром миелобластном лейкозе эритроцитарный росток несет лейкоэмический маркер, источником опухолевого процесса является клетка-предшественница миелопоэза. Иммунохим. данные говорят о том, что источником бластных клеток при остром лимфобластном лейкозе является клетка-предшественница лимфоцитопоэза. Основная масса случаев хрон. лимфолейкоза представлена В-клеточным вариантом, но есть и Т-клеточный лимфолейкоз; обнаружены также варианты с одновременным представительством В- и Т-лимфоцитов в лейкозной популяции, что доказывает происхождение заболевания от клетки-предшественницы лимфоцитопоэза.

Развитие лейкозов подчиняется закономерностям опухолевой прогрессии. Нестабильность генотипа злокачественных клеток при лейкозах обуславливает появление новых клонов, среди которых в процессе жизнедеятельности организма, а также под воздействием леч. средств «отбираются» наиболее автономные клоны. Именно этим феноменом объясняется прогрессивность течения лейкозов, появление рефрактерности к цитостатической и гормональной терапии, возникновение новых вариантов лейкозных клеток, способных имплантироваться в некроветворные ткани.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различные формы Лейкозов отличаются своеобразием морфологических проявлений, однако им свойственны общие черты. Все формы Л. характеризуются системными опухолевыми разрастаниями, исходящими из кроветворных клеток. Постоянно наблюдаются лейкозные разрастания (инфильтраты, пролифераты) в костном мозге, часто в селезенке, лимфатических узлах, печени, других органах и тканях. Лейкозная инфильтрация нередко обуславливает увеличение размеров и веса органов, возможно образование обширных узловатых разрастаний. Лейкозному процессу закономерно сопутствуют признаки общего малокровия, геморрагии, дистрофические и некротически-язвенные изменения, осложнения инфекционной природы. Перечисленные специфические и неспецифические изменения, тесно связанные между собой, определяют патологоанатомическую картину. В зависимости от стадии заболевания, формы Л., проведенного лечения объем лейкозных разрастаний и их распространенность в организме, интенсивность сопутствующих изменений могут быть выражены в различной степени. При лечении цитостатическими средствами изменения часто отличаются от типичных патологоанатомических проявлений заболевания.

Острые лейкозы характеризуются разрастанием малодифференцированных лейкозных (бластных) клеток.

Макроскопические проявления различных форм острого Л. сходны между собой, в связи с чем их дифференциация на секции не представляется возможной. При вскрытии умерших признаки Л. могут быть выражены в различной степени в зависимости от распространенности процесса. При развернутой картине острого Л. костный мозг плоских костей темно-красного, розово-красного цвета, сочный, жировой костный мозг в трубчатых костях замещается лейкозными разрастаниями.

В ряде случаев выявляется увеличение селезенки, лимфатических узлов, печени, к-рое, однако, выражено не столь значительно, как при хрон. Л. вес селезенки в большинстве случаев увеличивается в 2— 3 раза по сравнению с возрастной нормой, реже размеры и вес селезенки остаются нормальными даже при наличии лейкозной инфильтрации, изредка возможно ее значительное увеличение (до 700—1000 г). Зависимости между степенью спленомегалии и длительностью заболевания (по клин, данным), а также формой острого Л. не установлено. Ткань селезенки на разрезе красного цвета, со стертым рисунком строения, иногда имеются инфаркты, пульпа дает обильный соскоб. Разрывы капсулы даже при массивной лейкозной инфильтрации возникают редко. Увеличение лимф, узлов может быть выражено в различной степени и обычно является системным, иногда увеличены лимф, узлы одной анатомической области. В некоторых случаях лимф, узлы не увеличены. Пораженные лимфатические узлы мягкой консистенции, не спаяны между собой, ткань их розово-красного цвета. Печень, как правило, увеличена незначительно, на разрезе иногда видны мелкие сероватобелые полосы, соответствующие зонам лейкозной инфильтрации. Специфические разрастания часто выявляются в желудочно-кишечном тракте. В таких случаях наблюдается набухание десен, увеличение миндалин, групповых фолликулов (пейеровых бляшек) тонкой кишки и солитарных фолликулов толстой кишки, участки диффузного утолщения стенки желудка и кишечника. Характерны обширные очаги некроза слизистой оболочки жел.-киш. тракта с изъязвлением. Изредка наблюдается перфорация стенки кишки, перитонит. При значительной распространенности процесса узелковые или диффузные беловатые разрастания лейкозной ткани выявляются в коже, эпикарде, плевре, почках, сердце, половых органах, а у детей — в вилочковой железе. На фоне системной лейкозной инфильтрации у детей примерно в 50% случаев и у взрослых в 10% случаев острых Л., нелеченых или устойчивых к терапии, наблюдаются обширные узловатые разрастания различной локализации.

При острых Л. часто выявляется поражение ц. н. с.— нейролейкоз— в виде инфильтрации мозговых оболочек и вещества головного и спинного мозга, черепных нервов. Такое поражение имеет место при различных формах острого Л., чаще всего при остром лимфобластном Л. у детей. Лейкозная инфильтрация мозговых оболочек может быть изолированной или сочетается с патологическими изменениями вещества головного мозга. Макроскопически выявляется очаговое или диффузное утолщение паутинной оболочки, обширные кровоизлияния в ней, реже поражается твердая мозговая оболочка. При лейкозной инфильтрации головного мозга обнаруживаются множественные темно-красные очаги — от точечных до нескольких сантиметров в диаметре, преимущественно в белом веществе. Иногда возникают обширные участки красного размягчения вещества мозга с прорывом в желудочки мозга и под твердую мозговую оболочку.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ

Закономерности развития лейкозного процесса и сопутствующие ему вторичные изменения сходны при различных формах острого Л. Однако патоморфология некоторых форм имеет довольно выраженные особенности.

Острый лимфобластный лейкоз, особенно у детей, чаще всего характеризуется массивным поражением всех групп лимф, узлов, селезенки, вилочковой железы, нередко со значительным их увеличением. В вилочковой железе лейкозная инфильтрация располагается внутри долек и обуславливает разрушение эпителиального ретикулума. В легких разрастания локализуются преимущественно в стенках и окружности бронхов, в печени — в области портальных полей. При распространенном процессе пролифераты выявляются в жел.-киш. тракте, ц. н. с., почках, половых органах и др. В детском и юношеском возрасте обширные узловатые разрастания чаще возникают при данной форме и локализуются гл. обр. в вилочковой железе и лимф, узлах переднего средостения. Нередко они распространяются на перикард, плевру, ткань легких, что приводит к образованию массивного опухолевого конгломерата. Разрастания в костном мозге и других органах состоят из бластных клеток лимфоидного происхождения, к-рым свойственно высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение.

Острый миелобластный лейкоз в развернутой стадии болезни характеризуется выраженной лейкозной инфильтрацией костного мозга и других органов. В печени лейкозные разрастания локализуются в синусоидных капиллярах и в области портальных трактов. Аналогичное расположение инфильтратов имеется и при других более редких формах острого Л. (монобластном, миеломонобластном, недифференцируемом, промиелоцитарном и др.), поэтому данный признак не может служить основанием для разграничения форм острого Л. В легких лейкозная инфильтрация обычно выявляется по ходу межалвеолярных перегородок с

выходом бластных клеток в просветы альвеол (рис. 3), возможна локализация и в окружности бронхов, сосудов, междольковых перегородках. У детей при этой форме Л. лейкозные разрастания в вилочковой железе располагаются в соединительнотканых прослойках, сдавливают доли, что сопровождается увеличением количества аргирофильных волокон. У взрослых типично развитие множественных узлов в надкостнице плоских и трубчатых костей, почках, печени, половых железах, жировой клетчатке (подкожной, ретробульбарной, клетчатке большого сальника и малого таза), иногда в коже, конъюнктиве, твердой мозговой оболочке и костном мозге. В ряде случаев в области опухолевых узлов и системных поражений имеется зеленое окрашивание ткани (хлоролейкоз). Аналогичные изменения могут выявляться и при Л. у детей.

При остром монобластном лейкозе наряду с поражением костного мозга обычно выявляется лейкозный процесс в селезенке, лимф, узлах, нередко в печени, легких и других органах. Отмечают развитие узелковых лейкозных инфильтратов в коже. Описаны случаи с массивными узловатыми поражениями.

При остром промиелоцитарном лейкозе резко выражен геморрагический синдром, и кровоизлияния в жизненно важные органы являются основной причиной смерти. Макроскопические признаки лейкозного поражения часто отсутствуют. При микроскопическом исследовании лейкозная инфильтрация в большинстве случаев не выходит за пределы кроветворных органов. Этой форме не свойственно развитие узловатых разрастаний. Инфильтраты состоят из бластных клеток, содержащих в цитоплазме грубую фиолетово-бурую зернистость.

Острый недифференцируемый лейкоз встречается редко. Обычно выявляется распространенная лейкозная инфильтрация с поражением различных органов и тканей. Лейкозные разрастания представлены бластами, которые не дают положительных реакций на вышеперечисленные ферменты.

При остром мегакариобластном лейкозе в костном мозге выявляется большое количество атипичных мегакариоцитов и мегакариобластов, которые диффузно рассеяны в ткани, а местами образуют скопления (рис. 4). Такие же клетки в значительном количестве содержатся в ткани и синусах селезенки, лимф, узлов, просветах мелких сосудов печени, легких и других органов.

Острый эритромиелоз характеризуется системной пролиферацией ядерных клеток красного ряда костного мозга, часто с преобладанием среди них эритрокариоцитов. Одновременно отмечается увеличение количества незрелых клеток миелоидного ряда, преимущественно миелобластов.

При последних двух формах макроскопически признаки Л. обычно выражены слабо, при микроскопии выявляется распространенная лейкозная инфильтрация.

При различных формах острого Л. в части наблюдений в селезенке и лимф, узлах, а иногда и в других органах и тканях обнаруживаются множественные небольшие по объему скопления эритрокариоцитов. Одни авторы связывают появление этих очагов с компенсаторным эритропозом, другие — с развитием приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

При острых Л. выражены сопутствующие изменения, обусловленные недостаточностью кроветворения и лейкозной инфильтрацией: множественные кровоизлияния, обширные некротически-язвенные процессы, осложнения инфекционной природы. В ряде случаев эти изменения при вскрытии выступают на первый план, а признаки Л. выражены слабо или даже отсутствуют (органы не увеличены в размерах, у взрослых в диафизах трубчатых костей сохраняется жировой костный мозг). Такая картина может иметь место не только под влиянием лечения, но иногда и у нелеченых больных. В подобных случаях диагностика острых Л. на вскрытии затруднена и возможна только после микроскопии.

При микроскопическом исследовании дифференциальная диагностика форм острого Л. основывается на цитохим, особенностях бластных клеток, образующих лейкозные разрастания. Строение бластных клеток, частота специфического поражения различных внутренних органов, характер расположения в них лейкозных инфильтратов отличаются при разных формах весьма относительно, в связи с чем не могут служить основными критериями для установления формы острого Л.

В практической работе патологоанатомов при исследовании материала биопсий, полученного из кроветворных органов, и секционного материала форма острого Л. обычно устанавливается с учетом данных цитохим, изучения прижизненных мазков периферической крови и пунктатов костного мозга. Идентификация формы острого Л. при исследовании тканевых срезов осуществляется с помощью гистохим, методик, включающих методы определения пероксидазы, гликогена на основании ШИК-реакции, активности неспецифической эстеразы (с субстратом альфа-нафтилацетата и инкубацией контрольных срезов в среде с добавлением фторида натрия). Для контроля и более детальной дифференциации обычно проводят также выявление липидов Суданом черным Б, активности хлорацетатэстеразы,

кислой фосфатазы. Гистохим, исследованию подлежат ткани, взятые только в первые часы после смерти. Оценку результатов следует проводить на тонких срезах (до 5 мк) при большом увеличении микроскопа. В связи с тем, что в тканевых срезах трудно выявить положительную ШИК-реакцию в гранулярной форме и степень активности кислой фосфатазы, особенно при небольшом количестве положительно реагирующих бластов, гистологическое исследование целесообразно сочетать с цитохим, изучением клеток в отпечатках с кроветворных органов. У леченых больных определение формы острого Л. затруднено в связи с частым изменением цитохим, свойств бластов под влиянием цитостатических средств. В таких случаях при исследовании биопсийного и секционного материала форма острого Л. диагностируется на основании результатов цитохим, изучения лейкозных клеток периферической крови и костного мозга до начала лечения.

В костном мозге, по данным трепанобиопсии, на первых стадиях заболевания скопления бластных клеток являются очаговыми, в достаточном количестве обнаруживаются элементы деятельного костного мозга. Нередко наблюдаются острые расстройства кровообращения, участки гипоплазии, могут обнаруживаться некрозы. Прогрессирование заболевания характеризуется увеличением числа и размеров лейкозных разрастаний, их слиянием, а затем диффузной инфильтрацией ткани костного мозга. Количество нормальных кроветворных клеток заметно уменьшается. Часто имеется инфильтрация надкостницы, возможно распространение процесса в окружающие мягкие ткани. Развитие лейкозных разрастаний сопровождается выраженным рассасыванием костной ткани, преимущественно по типу гладкой резорбции. Очень редко в этом процессе принимают участие остеокласты. Вследствие частичного, а местами и полного рассасывания костных балок происходит значительное расширение костномозговых полостей, истончение, а в некоторых участках разрушение кортикального слоя. В раннем детском возрасте резкие изменения наблюдаются в зоне

энхондрального окостенения. При острых Л. редко отмечается очаговое новообразование атипичной костной ткани, богатой остеоидом, разрастание фиброзной ткани. Наряду с мелкими фокусами некроза иногда возникают обширные инфарктообразные коагуляционные некрозы, определяемые макроскопически в виде желто-белых сухих участков; в окружности наблюдаются кровоизлияния, возможно скопление макрофагов. В области лейкозных разрастаний нередко обнаруживается истончение и частичный распад ретикулярных волокон. Описаны наблюдения с очаговым или диффузным миелофиброзом, который чаще выявляется при миелобластном Л. В таких случаях при пункции обычно не удается получить костный мозг и для установления диагноза необходимо исследование материала трепанобиопсии.

Лейкозная инфильтрация ткани селезенки и лимф, узлов сопровождается уменьшением размеров и числа фолликулов вплоть до полного их исчезновения. В селезенке часто наблюдается инфильтрация трабекул с разволокнением стенок трабекулярных сосудов, с деформацией и сужением их просвета, имеются поля кровоизлияний. В лимф, узлах вначале возникают очаговые инфильтраты, которые по мере прогрессирования болезни увеличиваются в размерах, и поражение становится диффузным.

В желудочно-кишечном тракте разрастания вначале располагаются в слизистой оболочке и подслизистой основе, соответственно локализации лимф, скоплений. В дальнейшем они распространяются за их пределы в мышечную и серозную оболочки. В паренхиматозных органах лейкозные инфильтраты локализуются в строме, могут быть гнездными или диффузными. Нередко отмечается развитие дистрофических изменений, отложение гемосидерина в печени. Специфическое поражение легких, весьма часто наблюдаемое при острых лейкозах, сопровождается во многих случаях воспалительными изменениями .

Могут встречаться мелкоочаговые, сливные бронхопневмонии и инфарктообразные пневмонии, а также некрозы ткани легкого. При пневмонии образуется фибринозно-геморрагический экссудат, который иногда содержит большое количество бластных клеток. В оболочках и веществе головного мозга при микроскопии выявляются лейкосты, инфильтрация лейкозными клетками стенок сосудов с выходом их в периваскулярные пространства и формированием в ткани скоплений, часто с наличием эритроцитов. Иногда встречаются кровоизлияния без примеси бластов. Характерны тяжелые дистрофические изменения ганглиозных клеток, в ряде случаев фокусы пролиферации глии. Может иметь место лейкозная инфильтрация по ходу черепных и спинальных нервов, в симпатических ганглиях. Больные острыми Л., нелеченные или резистентные к терапии, часто умирают от малокровия и тяжелой интоксикации, обусловленных прогрессированием заболевания. Высокий удельный вес среди причин смерти составляют поражение головного мозга, пневмонии и сепсис. В некоторых случаях смерть наступает вследствие глубоких нарушений функции различных органов (сердца, печени, почек, надпочечников), обусловленных массивным лейкозным поражением, обширными кровоизлияниями. Иногда больные погибают от массивных профузных кровотечений (носовые, кишечные, маточные), перфорации кишечника, разрыва селезенки, обострения туберкулеза на фоне лейкозного процесса.

ВЫВОДЫ

Острый лейкоз - это заболевание из группы гемобластозов, злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из костного мозга, патоморфологическим субстратом которой являются лейкозные бластные клетки, соответствующие родоначальным элементам одного из ростков кроветворения.

Для лейкозов характерны: 1) безграничный рост, неконтролируемое размножение клеток - гиперплазия; 2) морфологическая анаплазия - потеря способности клетки к дифференцировке, созреванию, незрелость; степень омоложения клеток коррелирует со злокачественностью процесса; 3) угнетение нормального кроветворения за счет быстрого разрастания опухолевых элементов, "вытеснения" ими, замещения нормальных ростков кроветворения. Это явление носит название метаплазии.

Принято классифицировать лейкозы по количеству клеток в периферической крови: а) при лейкемическом лейкозе, лейкемии количество лейкоцитов в периферической крови достигает сотен тысяч в 1 мкл; б) при сублейкемическом лейкозе число лейкоцитов увеличено до десятков тысяч в 1 мкл; в) при аллергическом лейкозе их количество не изменено или даже снижено. Алейкемический лейкоз рассматривается как начальная фаза развития заболевания, переходящая в дальнейшем в сублейкемическую или лейкемическую форму. Это проявление опухолевой прогрессии.

В большинстве случаев лейкозу сопутствуют анемия и тромбоцитопения, возникающие в результате метаплазии - замещения нормальных очагов кроветворения лейкозными элементами. Анемический синдром сопровождается развитием гипоксии. Особенно опасны кровоизлияния в мозг, которые могут стать причиной гибели больного. Однако основным осложнением лейкоза и непосредственной причиной гибели чаще всего являются инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краевский Н. А., Неменова Н. М. и Хохлова М. П. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов, М., 1965, библиогр.
2. Неменова Н. М. и Протасова Т. Г. К патологической анатомии миелофиброза, Тер. арх., т. 46, На 8, с. 29, 1974, библиогр.;
3. Семенова-Тян-Шанская В. В. Острый лейкоз и нервная система, Л., 1963; Соболева А. Д. Патологическая анатомия легких при лейкозе, Новосибирск, 1964, библиогр.;
4. Хитцов Г. А. Морфологическая и гистоферментативная характеристика костного мозга при бластном кризе хронического миелолейкоза, Вопр., онкол., т. 24, № 1, с. 24, 1978