

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Л. С. ЛЕМЕШОНОК, Ф. И. ВИСМОНТ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОБЛАСТОЗОВ. ЛЕЙКОЗЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616.155.392-092(075.8)

ББК 52.5я73

Л44

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.06.2019 г., протокол № 10

Р е ц е н з е н т ы: доц., зав. каф. патологической физиологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Л. Е. Беляева; проф. каф. патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета М. К. Недзьведь

Лемешонок, Л. С.

Л44 Патофизиологические аспекты гемобластозов. Лейкозы : учебно-методическое пособие / Л. С. Лемешонок, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2019. – 52 с.

ISBN 978-985-21-0401-2.

Охарактеризованы типовые формы и основные нозологические группы гемобластозов согласно новой классификации ВОЗ. Представлены сведения о причинах, механизмах развития, основных проявлениях, принципах классификации, диагностики и терапии лейкозов как типовых форм гемобластозов. Разработан алгоритм анализа гемограмм при лейкозах и оценки периферической крови при гемобластозах в целом. Излагаемый материал дополняется гемограммами, отражающими основные проявления рассматриваемых нарушений в системе эритрона и лейкона.

Предназначено для студентов 3-го курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов.

УДК 616.155.392-092(075.8)

ББК 52.5я73

Учебное издание

Лемешонок Людмила Степановна
Висмонт Франтишек Иванович

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОБЛАСТОЗОВ. ЛЕЙКОЗЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Ф. И. Висмонт
Редактор А. В. Лесив
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 30.08.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,38. Тираж 60 экз. Заказ 541.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0401-2

© Лемешонок Л. С., Висмонт Ф. И., 2019

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2019

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Целесообразность учебно-методического пособия обусловлена интенсивным развитием гематологии и патофизиологии гемобластозов и новыми представлениями о причинах, механизмах развития и классификации заболеваний системы крови опухолевой природы, не отраженных в учебной литературе. Образцы гемограмм и разработанный алгоритм анализа гемограмм пациентов с лейкозами используется на занятиях: «Анемии. Эритроцитозы», «Лейкопоз и его нарушения. Типовые формы патологии и реактивных изменений в системе лейкоцитов», «Гемобластозы. Лейкозы. Лейкемоидные реакции», «Анализ гемограмм. Итоговое занятие по теме «Патологическая физиология системы крови». Представленные данные необходимы для формирования клинического мышления и рационального действия врача, что важно для диагностики и лечения злокачественных заболеваний системы крови.

Цель занятия: освоение материала по современным представлениям об этиологии и патогенезе, классификации и характеристике лейкозов и овладение навыками анализа гемограмм при типовых нарушениях гемобластозов.

Задачи занятия. Студент должен:

1) знать:

– определение понятий «гемобластозы», «лейкозы», «лимфомы» (лимфобластные, лимфоцитарные), «миелоидные саркомы» и др.;

– этиологию, патогенез, клиническую и гематологическую характеристику основных групп острых и хронических миелоидных, лимфоидных лейкозов и гистиоцитарных/дендритноклеточных неоплазм;

2) уметь оценивать типовые нарушения системы крови при лейкозах в свете современных представлений об их природе по данным гемограмм пациентов с различными формами лейкозов;

3) быть ознакомлен с морфологической, иммунофенотипической и цитогенетической характеристиками атипичных лейкозных бластов, созревающих и зрелых лейкозных клеток.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Современная схема кроветворения. Представление о стволовых и коммитированных клетках-предшественниках гемопоэза.

2. Отделы костномозгового кроветворения.

3. Структурно-функциональные особенности клеток крови нормобластического, мегалобластического, миелобластического, монобластического, мегакариобластического, лимфобластического типов кроветворения.

4. Представление об эффекторных В-, Т-, НК-клетках иммунитета, их дифференцировке.

5. Представление о тканях и органах лимфатической системы.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение понятия «гемобластозы». Типовые формы и основные нозологические группы гемобластозов.

2. Лимфомы: определение понятия, виды лимфом по степени дифференцированности и агрессивности клинического течения.

3. «Hodgkin лимфомы», «Non-Hodgkin лимфомы». Определение понятий.

4. Миелоидные, мастоцитарные, гистиоцитарные, дендритноклеточные саркомы как типовые формы гемобластозов. Определение понятий. Основные клинические проявления.

5. Лейкозы — типовые формы гемобластозов: определение понятия, этиология, патогенез, классификация.

6. Острые миелоидные лейкозы: определение понятия, виды и варианты, клиническая, иммунофенотипическая характеристики, особенности периферической крови.

7. Миелопролиферативные неоплазмы: виды, этиология, патогенез, характеристика клинического течения, картины крови и костного мозга.

8. Миелодиспластические синдромы: виды, общая характеристика.

9. Миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазмы: виды, общая характеристика.

10. Острые лимфобластные лейкозы: определение понятия, клиническая, иммунофенотипическая и гематологическая характеристики.

11. Хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов: определение понятия, стадии клинического течения, гематологическая характеристика.

12. Неоплазмы из зрелых Т-, НК-клеток. Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых. Агрессивный НК-клеточный лейкоз/лимфома. Определение понятия. Этиология. Патогенез. Характеристика клинического течения, картины крови и костного мозга.

13. Принципы лечения острых и хронических лейкозов.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ. ОСНОВНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

Гемобластозы — собирательное название неопластических заболеваний системы крови, представляющих собой злокачественные новообразования из клеток кроветворной и лимфатической тканей с вовлечением в процесс ряда органов и систем организма. Гемобластозы включают более 150 гетерогенных нозологических форм миелоидных, лимфоидных, гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазм, новообразований смешанного фенотипа и стволовых клеточных неоплазм неопределенной линии дифференцировки (рис. 1, см. вклейку). Типовыми формами гемобластозов являются неоплазмы, возникающие в костном мозге (лейкозы), и вне костного мозга (экстрамедуллярные гемобластозы, ранее именовавшиеся гематосаркомами). К гематосаркомам относили лимфосаркомы, миелобластные, эритробластные, мегакариобластные и плазмобластные саркомы. В последней классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (2008 г.) все гемобластозы лимфоидной природы обозначены термином «лимфома». Экстрем-

дуллярные гемобластозы миелоидной природы составили отдельную группу миелоидных сарком, а также вошли в группы мастоцитозов (мастоцитозы, мастоклеточные саркомы), гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазм (гистиоцитозы, гистиоцитарные саркомы, дендритноклеточные саркомы). Экстрamedуллярные гемобластозы, первично возникая вне костного мозга, по мере прогрессирования неоплазм вовлекают в злокачественный процесс костный мозг, проходя стадию лейкемизации. Таким образом, к типовым формам гемобластозов можно отнести лейкозы, лимфомы, саркомы миелоидного происхождения (см. рис. 1).

Лимфомы, являющиеся солидными новообразованиями, первоначально формируются в лимфатических узлах определенного региона или лимфатическом органе (селезенке, вилочковой железе), поэтому их относят к регионарным формам гемобластозов. Однако дальнейшее вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов других регионов и экстранодальных (вне лимфатических узлов, кроме костного мозга) тканей — ЦНС, печени, плевры, легких и др. — представляет собой закономерные стадии лимфомогенеза (табл. 1).

Таблица 1

Стадирование лимфом по степени вовлечения в злокачественный процесс регионов лимфатических узлов и экстранодальных органов и тканей

Стадия	Признак
I	Вовлечение одного региона лимфоузлов* или одного лимфатического органа, например селезенки, вилочковой железы, кольца Вальдейера, поверхностного пахового кольца
II	Вовлечение двух или более регионов лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы
III	Вовлечение лимфатических регионов или лимфоидных органов по обе стороны диафрагмы
IV	Вовлечение экстранодальных органов и тканей (ЖКТ, ЦНС, печень, легкие и др.), за исключением обозначенных буквой E
Для стадий IE–III E**	Вовлечение одного экстранодального очага, контактирующего с пораженным лимфатическим узлом или находящегося проксимально от известного вовлеченного лимфатического узла
Для всех стадий: A B-симптомы	Нет симптомов. Лихорадка выше 38 °С, профузный ночной пот, снижение массы тела более чем на 10 % за 6 мес.

* Регионы лимфатических узлов: шейные (шейные, надключичные, затылочные, околоушные справа и слева); подключичные; медиастинальные; ворот печени; мезентериальный; тазовые, пахово-бедренные. Количество вовлеченных регионов указывается в нижнем индексе стадий (например, II₃).

** E — экстранодальные органы и ткани, в которые прорастает опухоль из контактирующего или близлежащего пораженного лимфатического узла.

Таким образом, уже на самых ранних этапах своего проявления лимфомы могут быть генерализованными злокачественными образованиями

с наличием общей симптоматики: слабости, лихорадки, потери массы тела, «проливного» ночного потоотделения (табл. 1). Вовлечение в лимфомный процесс костного мозга всегда является признаком крайне тяжелой IV стадии злокачественного поражения организма. В этом случае имеет место лейкемизация лимфомы, т. е. ее трансформация в лимфоидный лейкоз. Лимфома замещает нормальные ростки гемопоэза, распространяется не только лимфогенным, но и гематогенным путем в органы и системы опухоленосителя. В результате блока апоптоза и клональной экспансии злокачественные лимфоидные клетки разной степени зрелости накапливаются в периферической крови, тканях с поражением жизненно важных структур организма.

По происхождению различают В-, Т-, НК-клеточные лимфомы, дифференциальная диагностика которых осуществляется при тестировании опухолей в проточном цитофлуориметре с помощью моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным CD-антигенам — белковым маркерам кластеров дифференцировки. Все лимфомы традиционно делятся на лимфому Ходжкина и ее варианты и неходжкинские лимфомы.

Лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз) — неопластические заболевания, при которых первично поражается лимфатическая система, и формирующиеся злокачественные новообразования имеют характерную гранулематозную гистологическую структуру, специфическим опухолевым субстратом которой являются гигантские Hodgkin–Reed–Sternberg клетки (HRS-клетки), или клетки Березовского–Рид–Штернберга в русскоязычной литературе. Опухолевые маркерные HRS-клетки в 90 % случаев происходят из зрелых В-клеток зародышевых центров лимфоузлов, в 10 % — из зрелых Т-клеток, крайне редко — из зрелых НК-клеток. CD-маркерами клеток Березовского–Рид–Штернберга являются CD15, CD30 и В-клеточный антиген CD20. Главными проявлениями лимфомы Ходжкина и ее вариантов являются генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия с вовлечением и поражением любых органов и тканей: костей, кожи, печени, костного мозга, легких, ЦНС и др.

Неходжкинские лимфомы — системные неопластические заболевания, представляющие разнородную группу злокачественных опухолей, происходящих из опухолевых аналогов лимфоидных предшественников (лимфобластов), зрелых В-, Т-лимфоцитов, редко НК-клеток, с характерными биологическими, морфологическими, иммунофенотипическими, клиническими особенностями и преимущественной локализацией в лимфатических узлах, селезенке и других лимфоидных органах с вовлечением в процесс экстранодальных тканей. По степени зрелости клеток, трансформирующихся в опухолевые, выделяют *лимфобластные лимфомы* из лимфоидных предшественников (лимфобластов) и *лимфоцитарные лимфомы* из зрелых клеток периферических лимфоидных органов и тканей. При поражении костного мозга лимфобластная лимфома трансформируется в лимфобластный лейкоз с обозначением его как острый лимфобластный лейкоз/лимфобластная лимфома. Учитывая первичное возникновение острого лимфобластного лейкоза

в костном мозге из костномозговых предшественников и трансформацию в лимфобластный лейкоз лимфобластной лимфомы, последнюю называют периферическим двойником острых лимфобластных лейкозов, руководствуясь идентичностью морфологических, иммунофенотипических и других характеристик их опухолевого субстрата (опухолевых лимфобластов). *Лимфоцитарные лимфомы* — злокачественные новообразования, в основе формирования которых лежат молекулярно-генетические опухолетрансформирующие нарушения зрелых В-, Т-лимфоцитов, проходящих дифференцировку в периферических лимфоидных органах и тканях, значительно реже НК-клеток с частым распространением опухолевого процесса в костный мозг, диссеминацией лимфоидных опухолевых клеток в периферическую кровь, ткани и органы опухоленосителя. Злокачественной трансформации подвергаются главным образом В-лимфоциты, в меньшей степени Т-лимфоциты на этапе своего созревания в лимфатических узлах, селезенке, тимусе, мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT) — лимфатической ткани слизистых оболочек. Зрелые НК-клетки малигнизируются редко, однако с формированием чрезвычайно агрессивных лимфом. При вовлечении в опухолевый процесс костного мозга лимфоцитарные лимфомы трансформируются в лимфоцитарный лейкоз, который обозначают как хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома. Современные молекулярно-генетические технологии позволяют достаточно точно определить, на каком этапе созревания В-лимфоцитов происходят генетические «поломки», вызвавшие клональный опухолевый рост. Так, отсутствие в лимфомных клетках признаков соматической гипермутации генов переменных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (V_H -генов) свидетельствует о том, что злокачественный клон образован из клеток, не вошедших в герминомный (зародышевый) центр лимфатических узлов и лимфатической ткани, что характерно для наиболее агрессивной лимфомы из клеток мантийной зоны и агрессивного варианта хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов. Обнаружение в злокачественных клетках текущих соматических мутаций в участках хромосом, кодирующих переменный участок иммуноглобулина, указывает на происхождение этих лимфом из клеток зародышевого центра. К таким лимфомам относятся фолликулярная лимфома, лимфоплазмочитарная лимфома, лимфома Burkitt, диффузная крупноклеточная лимфома, MALT-лимфома и др. Определение в геноме лимфомных клеток фиксированной соматической мутации характерно для лимфом из постгерминальных клеток, прошедших гипермутацию в зародышевом центре. Таковыми являются пролимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лимфоцитарный лейкоз, миеломная болезнь и др. Таким образом, происхождение большинства В-клеточных лимфом из клеток, прошедших стадию дифференцировки в зародышевом центре, является основанием для предположения о том, что злокачественная трансформация осуществляется в зародышевом центре лимфатических узлов и лимфатической ткани.

По степени агрессивности клинического течения, независимо от ответа на терапию различают индолентные, агрессивные и высокоагрессивные неходжкинские лимфомы. *Индолентные лимфомы* характеризуются длительным, малосимптомным течением, с постепенным вовлечением в опухолевый процесс экстранодальных очагов. К индолентным лимфомам относится неагрессивный вариант хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, лимфоплазмочитарная лимфома, волосатоклеточный лимфоцитарный лейкоз и др. *Лимфомы агрессивной группы* характеризуются выраженным развитием опухолевого процесса, быстро прогрессирующего без своевременного лечения, с вовлечением экстранодальных регионов, однако они высокочувствительны к химиотерапии. В эту многочисленную группу входят самые часто встречающиеся лимфомы: диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома из мантийных клеток, анапластическая крупноклеточная лимфома из Т-клеток, а также более редкие НК/Т-клеточные опухоли: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз и др. *Лимфомы высокоагрессивной группы* характеризуются стремительно прогрессирующим опухолевым ростом и генерализацией процесса, приводят к летальному исходу без лечения, однако обладают самой высокой среди всех лимфом чувствительностью к химиотерапии. Большая часть высокоагрессивных лимфом излечима современными химиолучевыми методами. К этой группе относится лимфома Burkitt и лимфобластный лейкоз/лимфома Burkitt, Т-клеточный хронический лейкоз/лимфома взрослых (HTLV-1-ассоциированная), НК-клеточный лейкоз и др.

Таким образом, **лимфомы** — неопластические заболевания целостного организма, развившиеся в результате опухолевой трансформации зрелых В-, Т-, НК-клеток или их костномозговых предшественников (лимфобластов), первично формирующих злокачественные солидные новообразования в тканях и органах лимфатической системы с вторичным вовлечением в опухолевый процесс костного мозга и других органов и систем опухоленосителя.

Саркомы миелоидного происхождения, включающие новообразования из миелоидных бластов — миелоидные саркомы, из зрелых клеток миелоидного происхождения — гистиоцитарные, дендритноклеточные саркомы, производные кроветворной стволовой клетки — системные мастоцитозы, мастоцитарные саркомы.

Миелоидные саркомы — экстрамедуллярные злокачественные новообразования с выраженной тканевой организацией, встречающиеся в любых анатомических областях тела вне костного мозга, клеточным субстратом которых являются миелоидные бласты. Инфильтраты миелоидных бластов у пациентов с диагностированными острыми миелоидными лейкозами не классифицируются как миелоидная саркома, если они представлены опухолевой массой, в которой тканевая архитектура не выражена. Миелосаркомы возникают во всех тканях и органах, куда диссеминируют из костного

мозга злокачественно трансформированные гемопоэтические клетки-предшественники миелопоэза. Чаще всего поражаются кожа, лимфатические узлы, ЖКТ, кости, мягкие ткани, тестис, ЦНС. Нередко миелоидная саркома имеет множественную локализацию. В большинстве случаев миелоидная саркома состоит из миелобластов с/без созревания до промиелоцитов, миелоцитов.

В значительном проценте случаев обнаруживается миеломоноцитарная или чисто монобластическая морфология миелосаркомы. Опухоли с трилинейной морфологией или преимущественно из эритроидных предшественников или мегакариобластов довольно редкие и могут встречаться в связи с бластной трансформацией миелопролиферативных неоплазм.

Миелоидная саркома может формироваться *de novo*. Ее постулированным предшественником является кроветворная стволовая клетка. Обнаружение миелосаркомы следует рассматривать как эквивалент диагноза острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Выявление миелосаркомы может предшествовать или совпадать с манифестацией ОМЛ или представлять острую бластную трансформацию миелодиспластических синдромов (МДС), миелопролиферативных неоплазм (МПН), миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазм (МДС/МПН).

Кроме того, миелоидная саркома может быть инициальной манифестацией рецидива у пациентов с диагностированным ОМЛ вне зависимости от результатов исследования периферической крови и костного мозга. Таким образом, миелосаркомы часто являются постоянными тканевыми формированиями — спутниками вариантов острого миелоидного лейкоза с соответствующим им клеточным составом. Как экстрамедуллярная форма гемобластозов, миелосаркома имеет крайне неблагоприятный прогноз, для оптимизации которого требуется трансплантация аллогенного костного мозга.

Гистиоцитарные, дендритноклеточные, мастоцитарные саркомы — редкие, высокоагрессивные злокачественные новообразования с вовлечением в процесс любых экстранодальных органов и тканей, а также костного мозга.

Гистиоцитарные саркомы возникают из зрелых гистиоцитов — макрофагов и дендритных клеток миелоидного происхождения, участвующих в фагоцитозе, процессинге и презентации антигена лимфоидным клеткам. Не исключено происхождение гистиоцитарных неоплазм из плюрипотентных герминальных клеток (эмбриональных стволовых клеток), т. к. они встречаются у пациентов с медиастинальными тератокарциномами. Гистиоцитарная саркома также ассоциирована с миелодисплазиями, лейкозами и злокачественными лимфомами. Первично саркоматозный рост выявляется в лимфатических узлах, печени, селезенке с вовлечением ЦНС, кишечного тракта, кожи, мягких тканей. В периферической крови регистрируется панцитопения. Клинические проявления: кишечная непроходимость, гепатоспленомегалия, литические поражения костей с 70%-ной летальностью на III/IV стадиях злокачественного процесса.

Дендритноклеточные саркомы возникают из дендритных клеток миелоидного происхождения: клеток Лангерганса, интердигитальных и дермальных интерстициальных клеток. Неоплазмы характеризуются мультиорганными поражениями (лимфатические узлы, легкие, печень, почки, селезенка, кости), агрессивным течением, высокой летальностью (до 50 %).

Мастоцитарные саркомы — проявления системного мастоцитоза, относящегося к миелопролиферативным неоплазмам, предшественницей которых является кроветворная стволовая клетка. Мастоцитарная саркома обнаруживается в толстом кишечнике, ЦНС, костях, коже, гортани с трансформацией в мастоцитарный лейкоз.

Лейкозы первично возникают в центральном органе гемопоэза — костном мозге с гематогенной диссеминацией лейкозных клеток в ткани организма, в связи с чем лейкозы относят к системным формам гемобластозов. Это самая многочисленная группа типовых форм гемобластозов, заболеваемость которыми в мире неуклонно растет.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Этиология лейкозов аналогична таковой большинства злокачественных новообразований, лейкозы полиэтиологичны. Их развитие обусловлено воздействием химических, физических, биологических канцерогенов. Среди них особое значение принадлежит ионизирующей радиации, другим видам облучения, химическим веществам (бензолу и его производным), цитостатическим лекарственным препаратам, РНК- и ДНК-онковирусам. Причем лейкозогенный эффект реализуется в условиях нарушенной резистентности и реактивности организма, особенно при наследственных и приобретенных дефектах иммунной системы.

Патогенез лейкозов характеризуется стадийными молекулярно-генетическими нарушениями, лежащими в основе канцерогенеза. Лейкозы, как и другие злокачественные опухолевые заболевания, монопатогенетичны.

Стадии патогенеза лейкозов отражают типичную фазность развития злокачественных новообразований (рис. 2). **I стадия** — **инициация** (опухольевая трансформация). Под влиянием канцерогенов в стволовой или коммитированной гемопоэтической клетке костного мозга возникают точковые мутации (делеции) генов-супрессоров (антионкогенов) и онкогенов с отключением антибластомной программы, в том числе апоптоза, гиперэкспрессией онкогенов. Эти ключевые генные нарушения придают мутированной стволовой клетке способность к беспредельному делению, что представляет фундаментальное свойство опухолевого роста. Гемопоэтическая стволовая клетка становится стволовой лейкозной (раковой) клеткой.

I стадия — инициация (опухолевая трансформация)

Мутагенное действие канцерогенов на стволовую или коммитированную кроветворную клетку костного мозга

Отключение антибластной программы с нарушением программ роста и дифференцировки мутированной кроветворной клетки

Трансформация кроветворной клетки в злокачественную стволовую клетку

II стадия — промощение

Злокачественная стволовая клетка самореплицируется с формированием «бессмертного» лейкозного моноклона атипичных опухолевых лейкозных бластов

Лейкозные бласты не запрограммированы на клеточную смерть (апоптоз)

III стадия — прогрессия

Опухолевая прогрессия — перманентная дестабилизация генома трансформированных опухолевых бластов с гиперэкспрессией все новых онкогенов и супрессией антионкогенов

Образование более агрессивных субклонов с формированием олигоклоновой злокачественной лейкозной популяции

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Утрата способности лейкозных бластов к дифференцировке

Инфильтрация костного мозга атипичными лейкозными бластами

Диссеминация многочисленных пролиферирующих лейкозных бластов в периферическую кровь, ткани и органы

Накопление в организме активно пролиферирующих атипичных бластных форм

Формирование экстрамедуллярных бластных инфильтратов в тканях и органах

Формирование в тканях и органах злокачественных новообразований — миелосарком, лимфобластных лимфом — с клеточным субстратом, аналогичным лейкозному

Подавление нормального кроветворения, нарушение жизнедеятельности организма

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ (МИЕЛОИДНЫЕ)

Лейкозные бласты дифференцируются в зрелые опухолевые атипичные клетки крови с отключением в них программы апоптоза

Накопление в костном мозге дисплазированных, атипичных созревающих и зрелых опухолевых клеток

Диссеминация единичных пролиферирующих лейкозных бластов в периферическую кровь, ткани и органы

Формирование очагов экстрамедуллярного aberrированного кроветворения в тканях и органах

Дальнейшая опухолевая прогрессия лейкозного клона с полной утратой способности лейкозных бластов к дифференцировке

Беспредельная пролиферация лейкозных бластов с диссеминацией в периферическую кровь, ткани и органы

БЛАСТНЫЙ КРИЗ

Значительное возрастание количества активно пролиферирующих лейкозных бластов в крови, костном мозге, в тканях и органах

Рис. 2. Патогенез лейкозов

II стадия — промоция (моноклоновая стадия лейкоза). При наличии в организме промоторных факторов, усиливающих клеточную пролиферацию, лейкозная стволовая клетка беспредельно делится, что приводит к образованию бессмертного моноклона с последующим наращиванием его численности. Таким образом, в основе формирования в костном мозге опухолевой популяции лежит первоначальное возникновение одной злокачественной стволовой клетки, а затем — клона лейкозных клеток. Лейкозы, как и другие злокачественные новообразования, моноклональны.

III стадия — прогрессия (олиго-поликлоновая стадия лейкоза). В ходе этой стадии последующие многократные мутации способствуют все большей дестабилизации генома трансформированных клеток моноклона с гиперэкспрессией все новых онкогенов и супрессией антионкогенов. Это приводит к возникновению более агрессивных субклонов, клетки которых приобретают свойства злокачественности с замещением (метаплазией) нормального гемопоэза, распространением (диссеминацией) гематогенным путем в ткани организма опухоленосителя и формированием в них инфильтратов пролиферирующих бластов, очагов извращенного (аберрантного) гемопоэза. Лейкозная популяция становится агрессивной олиго-/поликлоновой, что клинически выражается прогрессирующим утяжелением течения острых лейкозов и бластными кризами в динамике хронических лейкозов (рис. 2).

Весьма вероятно, что при острых лейкозах из метастазирующих лейкозных бластов могут формироваться солидные экстрамедуллярные новообразования — миелосаркомы или лимфобластные лимфомы. Молекулярно-генетические механизмы лейкозогенеза лежат в основе атипичности клеток лейкозного клона, которые не тождественны бластным, созревающим и зрелым элементам нормального гемопоэза. Они отличаются цитоморфологическими, гистохимическими, иммунофенотипическими и генетическими аномалиями.

Особенности формирования, атипизм и автономия лейкозной популяции, вовлечение в злокачественный процесс систем целостного организма отражены в определении понятия «лейкоз». **Лейкоз** — неопластическое заболевание системы крови, развившееся в результате злокачественной трансформации стволовой или коммитированной гемопоэтической клетки, формирующей в костном мозге беспредельно пролиферирующий, с метаплазией кроветворной ткани, опухолевый клон, диссеминирующий в периферическую кровь, ткани, органы с образованием очагов экстрамедуллярного аберрантного кроветворения и бластных инфильтратов, повреждающих структуры и функции организма опухоленосителя.

Лейкоз/лимфома — неопластическое заболевание системы крови, развившееся в результате лейкемизации имеющейся в организме лимфомы (вторичного вовлечения в лимфомный злокачественный процесс костного мозга) или клональной экспансии костного мозга злокачественными лимфоцитами, возникшими в лимфоидных тканях при созревании, с метаплазией кроветворной ткани костного мозга, диссеминацией злокачественных лим-

фоцитов в периферическую кровь, ткани и органы, т. е. с сохранением всех закономерностей развития лейкозов.

Принципы классификации лейкозов. Руководствуясь принципами предыдущих классификаций неоплазм системы крови (FAB, 1976 г.; EGIL, 1995 г.; REAL, 1997 г.; ВОЗ, 2001 г.), авторы современной классификации (ВОЗ, 2008 г.) избрали ключевым направлением генетическую и генную идентификацию лейкозов в свете последних достижений молекулярной гематологии.

По происхождению лейкозы традиционно классифицируют на *миелоидные* и *лимфоидные*, по способности лейкозных клеток к дифференцировке — *острые* и *хронические*.

Острые лейкозы характеризуются полной утратой способности к дифференцировке, хронические — сохранением способности к извращенной дифференцировке. Клеточный субстрат острых лейкозов составляют бластные клетки, представляющие собой результат неопластической моноклональной пролиферации трансформированных стволовых или коммитированных гемопоэтических клеток. Клеточным субстратом хронических лейкозов являются атипичные созревающие и зрелые клетки, преобладающие в периферической крови и костном мозге, с возможным содержанием малочисленных бластов.

По количеству лейкоцитов (L) в периферической крови на той или иной стадии течения различают лейкозы *лейкемические* ($L \geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$); *сублейкемические* ($L > 9 \cdot 10^9/\text{л}$, но менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$); *алейкемические* (L в пределах нормы), *лейкопенические* ($L < 4 \cdot 10^9/\text{л}$) (W. Dameshek, 1958 г.).

В современной классификации различают следующие нозологические **группы миелоидных лейкозов:**

1. ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями (постоянным выявлением определенных хромосомных aberrаций и формирующихся при этом слитных генов-маркеров, служащих уникальным диагностическим критерием):

- ОМЛ с t (8; 21) (q22; q22) RUNX1-RUNX1T1¹;
- ОМЛ с inv (16) (p13,1; q 22) или t (16; 16) (p13.1; q22) CBFB-MYH11;
- острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с t (15; 17) (q22; q12) PML-RARA;
- ОМЛ с t (9; 11) (p22; q23) MLLT3-MLL;
- ОМЛ с t (6; 9) (p23; q34) DEK-NUP214;
- ОМЛ с inv (3) (q21; q26.2) или t (3; 3) (q21; q26.2) RPN1-EVI1;
- ОМЛ (мегакариобластный) с t (1; 22) (p13; q13) RBM15-MKL1;
- ОМЛ с mutated NPM1;
- ОМЛ с mutated СЕВРА.

¹ После аббревиатуры острого лейкоза (ОМЛ, ОПЛ и др.) следует обозначение хромосомной аномалии t (8; 21) (q22; q22), затем — слитного химерного гена (RUNX1-RUNX1T1).

2. ОМЛ неспецифицированные (NOS — not otherwise specified) с отсутствием рекуррентных генетических аномалий:

– острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой (M0)²;

– острый миелобластный лейкоз без созревания (M1);

– острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2);

– острый миеломоноцитарный лейкоз (M4);

– острый монобластный/моноцитарный лейкоз (M5);

– острый эритроидный лейкоз (M6);

– острый мегакариобластный лейкоз (M7);

– острый базофильный лейкоз;

– острый панмиелоз с миелофиброзом.

3. ОМЛ, связанные с миелодиспластическими изменениями.

4. ОМЛ, связанные с терапией.

5. Миелоидные неоплазмы, ассоциированные с синдромом Дауна.

6. Бластная плазмацитоидная дендритноклеточная неоплазма.

Миелопролиферативные неоплазмы — собирательное название группы хронических лейкозов, возникающих из кроветворной стволовой клетки, коммитированной в направлении одной или более миелоидных линий (гранулоцитарной, эритроцитарной, мегакариоцитарной, мастоцитарной). К этой группе лейкозов отнесены хронический миелоидный лейкоз BCR-ABL1 позитивный, хронический нейтрофильный лейкоз, истинная полицитемия (polycythaemia vera), первичный (идиопатический) миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, хронический эозинофильный лейкоз неспецифицированный, мастоклеточный лейкоз, миелопролиферативные неклассифицируемые неоплазмы.

Миелодиспластические синдромы — гетерогенные опухолевые заболевания системы крови, при которых поражается полипотентная стволовая кроветворная клетка или миелоидный предшественник костного мозга с нарушением созревания, дисплазией и дисфункцией клеток крови, а также одно-, двух-, трехростковой цитопенией вследствие апоптоза дисплазированных клеточных элементов. Виды МДС: рефрактерные цитопении³ с однолинейной дисплазией (рефрактерная анемия, рефрактерная нейтропения, рефрактерная тромбоцитопения), рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, рефрактерная анемия с избытком бластов, рефрактерная цитопения с множественными дисплазиями, МДС с изолированной делецией 5q, детские МДС, неклассифицируемые МДС.

Миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазмы — группа лейкозов с чертами, характерными как для МДС, так и для МПН. К этой группе относятся хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипический

² Цифровые обозначения ОМЛ соответствуют FAB-классификации (1976 г.).

³ Рефрактерные цитопении — анемии, не связанные с дефицитом витамина В₁₂, фолиевой кислоты и железа; стойкие, резистентные к терапии нейтропении и тромбоцитопении.

хронический миелоидный лейкоз (BSR-ABL1 негативный), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, МДС/МПН неклассифицируемые.

Острые лимфоидные лейкозы — неоплазмы из злокачественно трансформированных лимфоидных предшественников (лимфобластов). Исходя из определения, они классифицируются как *острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)*. Учитывая первичное возникновение лимфобластного лейкоза в костном мозге и трансформацию в острый лейкоз лимфобластной лимфомы при ее лейкемизации, в обозначении ОЛЛ используют собственно название лейкоза с обязательным включением термина «лимфобластная лимфома». Отсюда В-, Т-острый лимфобластный лейкоз классифицируют как В-, Т-острый лимфобластный лейкоз/лимфобластная лимфома (В/Т-ОЛЛ/лимфома). Классификация EGIL (Европейская группа иммунологии лейкозов, 1995 г.) позволила выделить следующие варианты В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ, требующие различных программ лечения, на основании иммунофенотипа лейкозных лимфобластов (набор поверхностных CD-антигенов, определяющих уровень дифференцированности бластов и их принадлежность к Т- и В-линиям):

1. В-ОЛЛ/лимфомы:

– про-В-ОЛЛ (CD19⁺, cCD79A⁺, cCD22⁺, HLA-DR⁺, CD34[±], TDT⁺)⁴;

– common-В-ОЛЛ, или пре-пре-В-ОЛЛ (CD19⁺, CD10⁺, CD34[±]; HLA-DR⁺, TDT[±]);

– пре-В-ОЛЛ (CD19⁺, CD10[±], HLA-DR⁺, c-μIg⁺);

– зрелый В-ОЛЛ (CD19⁺, HLA-DR⁺, sIg⁺).

2. Т-ОЛЛ/лимфомы:

– про-Т-ОЛЛ (cCD3⁺, CD7⁺, CD34[±], TDT⁺);

– пре-Т-ОЛЛ (cCD3⁺, CD7⁺, CD2⁺, CD5⁺, CD34[±], TDT⁺);

– кортикальный Т-ОЛЛ (sCD3⁺, CD7⁺, CD5⁺, CD1a⁺, CD34[±], CD4⁺, CD8⁺, TDT⁺);

– зрелый Т-ОЛЛ (CD7⁺, CD5⁺, sCD3⁺, CD4[±]/CD8⁺, TDT[±]) с подвариантами по типу Т-клеточных рецепторов: альфа/бета Т-ОЛЛ; гамма/дельта Т-ОЛЛ.

В классификации ВОЗ (2008 г.) выделены следующие нозологические группы острых лимфолейкозов:

1. В-ОЛЛ/лимфома NOS.

2. В-ОЛЛ/лимфомы с рекуррентными генетическими аномалиями:

– В-ОЛЛ/лимфома с t (9; 22) (q34; q11.2) BCR-ABL1;

– В-ОЛЛ/лимфома с t (v; 11q23) MLL rearranged;

– В-ОЛЛ/лимфома с t (12; 21) (p13; q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1);

– В-ОЛЛ/лимфома с t (5; 14) (q31; q32) IL3-IGH;

– В-ОЛЛ/лимфома с t (1; 19) (q23; p13.3) E2A-PBX1 (TCF3-PBX1);

– В-ОЛЛ/лимфома с гипердиплоидией;

– В-ОЛЛ/лимфома с гиподиплоидией.

3. Т-ОЛЛ/лимфома.

⁴ В скобках дан иммунофенотип лейкоза — набор CD-антигенов.

Некоторые хронические лимфоцитарные лейкозы/лимфомы представлены в классификации ВОЗ (2008 г.) следующими группами неоплазм:

1. Неоплазмы из зрелых В-клеток:

- хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов;
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- волосатоклеточный лейкоз и др. (см. рис. 1).

4. Неоплазмы из зрелых Т- и НК-клеток:

- Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз;
- агрессивный НК-клеточный лейкоз;
- Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых и др. (см. рис. 1).

В классификации ВОЗ (2008 г.) выделена группа острых лейкозов «acute leukaemias of ambiguous lineage» (острые лейкозы неопределенной (двойственной) линии дифференцировки), данных на рис. 1.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В течении острых лейкозов выделяют:

- первый острый период (дебют, или манифестация заболевания);
- развернутую стадию;
- ремиссию;
- рецидив.

До появления современных цитостатических препаратов и программ лечения острый лейкоз был фатальным на высоте манифестации и развернутой стадии со средней продолжительностью жизни пациентов 2,5–3 месяца. В настоящее время отмечаются длительные ремиссии, за которыми может следовать рецидив. Ремиссия может быть полной и неполной: клинико-гематологической, клинико-цитологической, молекулярно-биологической. Полной клинико-гематологической ремиссией принято называть то состояние кроветворения, когда в нормо- или умеренно-клеточном костном мозге обнаруживается не более 5 % бластных клеток, в периферической крови гранулоцитов — не менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $100 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом экстрамедуллярные очаги лейкозного поражения отсутствуют. Пациент считается выздоровевшим, если полная клинико-гематологическая ремиссия сохраняется более 5 лет. За первое десятилетие XXI в. пятилетняя безрецидивная выживаемость при ОМЛ в среднем составила более 35 % (М. А. Волкова, 2011 г.).

Проявления острого лейкоза в основном связаны с метаплазией лейкозными бластами нормальной гемопоэтической ткани костного мозга, что приводит к тяжелой костномозговой недостаточности и формированию анемического, геморрагического, инфекционного синдромов.

Анемический синдром вызван подавлением эритропоэза лейкозными бластами и представлен тяжелой метапластической анемией. В основе развития **геморрагического синдрома** лежат нарушения мегакариопоэза (вы-

раженная тромбоцитопения), свертывающей и противосвертывающей систем крови, что выражается в массивных кровотечениях и кровоизлияниях.

Инфекционный синдром обусловлен развитием панцитопении, миелотоксического агранулоцитоза и панмиелофтиза, провоцирующих тяжелые вирусные (главным образом герпетические) и бактериальные поражения организма.

Гиперпластический синдром обусловлен образованием экстрамедуллярных инфильтратов пролиферирующих бластов в органах и тканях, что вызывает лимфаденопатию (регионарную или генерализованную), гепатомегалию, спленомегалию, гиперплазию десен, образование кожных лейкемидов.

Нейролейкемический синдром (нейролейкоз) связан с метастазированием бластных клеток в мозговые оболочки головного и спинного мозга, нарушением мозгового кровообращения, развитием менингеальных и гипертензивных состояний, очаговых поражений ЦНС с нарушениями локомоторной и сенсорной функций, бластной инфильтрацией черепномозговых и периферических нервов с формированием болевого синдрома. Бластные пролифераты в костях и суставах вызывают интенсивные боли — оссалгии и артралгии.

Интоксикационный синдром проявляется лихорадкой, слабостью, анорексией, снижением массы тела, кахексией, бурно нарастающих при выраженной резистентности к цитостатической химиотерапии.

В периферической крови при острых лейкозах бластные клетки могут составлять 90–95 % всех лейкоцитов. В дебюте острого лейкоза количество лейкоцитов в периферической крови варьирует в пределах от $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$ до $(200\text{--}300) \cdot 10^9/\text{л}$; выявляются анемия, тромбоцитопения или панцитопения, лейкокемический провал (hiatus leukaemicus). Острый лейкоз диагностируется в случае обнаружения в костном мозге ≥ 20 % бластных клеток (по ранее существующим нормам минимум 30 %), а также при выявлении характерного генного дефекта.

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Острые миелоидные лейкозы — гетерогенная группа острых лейкозов, возникших из злокачественно трансформированной клетки-предшественника миелопозза или гемопоэтической стволовой клетки костного мозга. Разнородность лейкозов этой группы связана главным образом с принадлежностью к различным линиям миелоидного кроветворения. Около 10 % ОМЛ имеют эритроидную и мегакариоцитарную линейную направленность, остальные — гранулоцитарную и моноцитарную.

Группа ОМЛ NOS. Главным отличием лейкозов данной группы является различная степень дифференцированности лейкозных бластов, что проявляется в особенностях симптоматики и прогнозе заболеваний. Эти варианты лейкозов являются производными кроветворной стволовой клетки.

Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой (M0) характеризуется отсутствием признаков миелоидной дифференцировки в цитоморфологических и цитохимических исследованиях. Миелоидная природа бластов обнаруживается при иммунофенотипировании и методами ультраструктурной цитохимии, что позволило отличить эти варианты ОМЛ от ОЛЛ. Этот вид ОМЛ чаще всего диагностируется у младенцев или пожилых людей 60–70-летнего возраста. Клеточный опухолевый субстрат костного мозга и периферической крови представлен средними и мелкими бластами без зернистости (напоминающими лимфобласты), в 40 % случаев экспрессирующими только стволовклеточный антиген CD34, а также CD38, HLA-DR, что указывает на незрелость бластных клеток и неблагоприятный прогноз заболевания, а в 60 % случаев экспрессирующими, кроме того, CD13 и CD33, свидетельствующими о миелоидном происхождении лейкоза. Тяжесть клинического состояния связана с панцитопенией, большим процентом бластных клеток в крови и костном мозге.

Острый миелобластный лейкоз без созревания (M1) характеризуется высоким процентом бластов в костном мозге без выраженных признаков нейтрофильной дифференцировки. Регистрируется до 10 % случаев ОМЛ, чаще у людей зрелого возраста. Клинические проявления в периферической крови: анемия, тромбоцитопения, нейтропения; содержание бластов в костном мозге — ≥ 90 % от всех незэритроидных клеток. Клеточный субстрат представлен миелоидными бластами, часто напоминающими лимфобласты, с отсутствием азурофильной зернистости или единичными гранулами/палочками Ауэра менее чем у 3 % бластов, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Иммунофенотип характеризуется экспрессированием миелоидных антигенов CD13, CD33 и незрелого стволовклеточного CD34.

Острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2) характеризуется наличием в костном мозге и периферической крови ≥ 20 % лейкозных бластов, а также ≥ 10 % созревающих клеток нейтрофильной линии, что является признаком имеющейся дифференцировки. Данный вариант лейкоза встречается в любой возрастной группе, однако преобладает у пациентов в пожилом возрасте (≥ 60 лет). Клинические проявления отличаются нарастающими анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией с переменным числом суммарных лейкоцитов и лейкозных бластов в крови. Лейкозные миелобласты представлены лимфобластоподобными мелкими и средними клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, а также крупными, правильной округлой формы бластами с единичными азурофильными гранулами и палочками Ауэра в базофильной цитоплазме, отчетливыми ядрышками в нежно-сетчатом ядре. В зрелых нейтрофилах выявляются признаки дисплазии. В костном мозге увеличивается содержание эозинофильных предшественников, базофилов и мастоцитов. Иммунофенотипическая характеристика свидетельствует о гиперэкспрессировании стволовклеточного антигена CD34, нелинейного антигена HLA-DR и лишь нескольких миелоидных анти-

генов (CD13/CD33 и реже CD15). Прогноз данного варианта ОМЛ, также как M0 и M1, крайне неблагоприятный.

Острый миеломоноцитарный лейкоз (M4) характеризуется пролиферацией как нейтрофильных, так и моноцитарных предшественников. В периферической крови и костном мозге насчитывается ≥ 20 % бластов (включая промоноциты). Клетки каждой из нейтрофильной и моноцитарной линий с предшественниками составляют не менее 20 % клеток костного мозга. Острый миеломоноцитарный лейкоз встречается в любой возрастной группе (медиана возраста — 50 лет). У пациентов выявляются лихорадка, слабость; в крови регистрируются анемия, тромбоцитопения, многочисленные бласты. Клеточный субстрат лейкоза представлен лейкозными монобластами (крупные клетки с обильной цитоплазмой, содержащей равномерную азурофильную зернистость, ядром с нежным кружевом хроматина и несколькими отчетливыми ядрышками); промоноцитами (клетки неправильной формы с крупной азурофильной зернистостью в цитоплазме, складчатым ядром); моноцитами (часто визуально не отличающиеся от промоноцитов), миелобластами типа M2 в количестве ≥ 3 %. Монобласты, промоноциты и моноциты положительно окрашиваются на неспецифическую эстеразу, миелобласты — на миелопероксидазу. Иммунофенотипирование обнаруживает несколько субпопуляций бластов, одни из которых экспрессируют миелоидные антигены, другие — также и антигены моноцитарной дифференцировки. Отдельная субпопуляция незрелых бластов экспрессирует стволовоклеточный, нелинейные и лимфоидные антигены. Такая поликлоновая структура лейкозной популяции ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (устойчивость к цитостатической терапии).

Острый монобластный и моноцитарный лейкоз (M5) — острые миелоидные лейкозы, при которых 80 % или более лейкозных клеток в крови и костном мозге моноцитарного происхождения, включая монобласты, промоноциты и моноциты; может присутствовать минорный нейтрофильный компонент (менее 20 % клеток). Монобластный лейкоз чаще встречается у юношей, моноцитарный — у взрослых мужчин. Острый монобластный и острый моноцитарный лейкозы отличаются различным соотношением в крови монобластов и промоноцитов. При остром монобластном лейкозе свыше 80 % моноцитарных клеток составляют монобласты, при остром моноцитарном — преобладают атипичные промоноциты. Цитология лейкозных монобластов и промоноцитов описана выше (см. «Острый миеломоноцитарный лейкоз»). Монобласты постоянно негативны при окрашивании на миелопероксидазу, в то время как промоноциты могут давать положительную реакцию. При остром монобластном лейкозе костный мозг гиперклеточный с преобладанием популяции крупных недифференцированных бластов. Иммунофенотипирование бластов определяет aberrантную экспрессию CD7 и CD56 (25–40 % случаев) и стволовоклеточных CD34 и CD117 (более 30 % случаев). При этих вариантах ОМЛ обнаруживается гематофагоцитоз, чаще эритрофагоцитоз, т. е. фагоцитирование лейкозными клетками клеток крови.

Как правило, наблюдаются и экстрамедуллярная бластная инфильтрация (в ЦНС, подкожная, гингивальная), и формирование экстрамедуллярной неоплазмы, преимущественно монобластной саркомы. Их локализация определяет тяжесть клинического течения лейкоза и его прогноз.

Острый эритролейкоз (М6) характеризуется преобладанием эритроидной популяции. Выделяются два подтипа на основе значимого наличия или отсутствия миелоидного (гранулоцитарного) компонента:

1) *острый эритромиелоидный лейкоз (erythroid-myeloid)*, или острый эритромиелоз, который определяется наличием в костном мозге $\geq 50\%$ от всей ядерно-клеточной популяции эритроидных предшественников и $\geq 20\%$ миелобластов от неэритроидной клеточной популяции;

2) *острый чисто эритроидный лейкоз (pure eritroid)*, представляющий неопластическую пролиферацию незрелых клеток, коммитированных исключительно в эритроидную линию ($\geq 80\%$ клеток костного мозга) с отсутствием значимого миелобластического компонента.

Острый эритромиелоидный лейкоз — преимущественно болезнь взрослых. Чисто эритроидный лейкоз чрезвычайно редкий, может встречаться в любом возрасте, включая детский. Клинические проявления острых эритролейкозов связаны с костномозговой недостаточностью. Особенности периферической крови являются тяжелая анемия и многочисленные циркулирующие в крови атипичные эритробласты.

Острый эритромиелоидный лейкоз может сформироваться *de novo* или развиваться из МДС или, менее часто, из хронических миелопролиферативных неоплазм. В костном мозге присутствуют все стадии эритроидных предшественников с преобладанием наиболее незрелых. Эритроидные предшественники диспластичны, мегалобластоидны; цитоплазма содержит вакуоли, часто сливающиеся. Миелобласты средних размеров содержат несколько цитоплазматических азурофильных гранул и изредка палочки Ауэра (миелобласты подобны имеющимся при ОМЛ-М1 и ОМЛ-М2). Часты диспластические изменения зрелых нейтрофилов и мегакариоцитов. Острый чисто эритроидный лейкоз обычно характеризуется наличием крупных и средних эритробластов с округлыми ядрами, нежной сетью хроматина и одной или более нуклеолами; цитоплазма глубоко базофильная, агранулярная, вакуолизирующаяся; PAS-реакция положительная, диффузная. Иммунофенотипирование бластов при эритромиелоидном лейкозе выявляет утрату миелоид-ассоциированных маркеров, низкую экспрессию CD71. Эритролейкозы в целом отличаются особенно агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом.

Острый мегакариобластный лейкоз (М7) — вариант ОМЛ, с количеством бластов $\geq 20\%$, из которых 50% принадлежат мегакариоцитарной линии. Однако эта категория исключает случаи ОМЛ с миелодиспластически связанными изменениями, острый мегакариобластный лейкоз с постоянной хромосомной аномалией t(1;22)(p13;q13) и другие ОМЛ с постоянно повторяющимися (рекуррентными) хромосомными и генными аномалиями при

вовлечении в лейкоз мегакариоцитарной линии. Это редкое заболевание характеризуется следующими особенностями периферической крови: цитопенией (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, реже тромбоцитоз), дисплазией нейтрофильных, незрелых эритроидных, тромбоцитарных и мегакариоцитарных элементов. В ряде случаев отмечается гепатоспленомегалия и наличие экстрамедуллярных медиастинальных стволовых клеточных новообразований. Опухолевые мегакариобласты — атипичные недифференцированные, лимфобластоподобные клетки. Прогноз неблагоприятный, т. к. вариант лейкоза устойчив к цитостатической терапии.

Острый базофильный лейкоз — вариант ОМЛ с дифференциацией клеток базофильной направленности. Является крайне редкой формой ОМЛ (менее 1 % случаев ОМЛ). Характеризуется тяжелой костномозговой недостаточностью (наличием в крови апластической анемии, лейкопении, миелотоксического агранулоцитоза вплоть до панмиелофтиза), наличием циркулирующих бластов, кожными бластными инфильтратами, органомегалией, нарушениями и симптомами, связанными с гипергистаминемией. Клеточным субстратом являются бласты средних размеров с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, круглым ядром с дисперсным хроматином и несколькими нуклеолами, цитоплазма умеренно базофильная, содержит вариабельное число грубых базофильных гранул. Дифференцированные базофилы встречаются редко. В эритроидных предшественниках могут быть диспластические нарушения. Иммунофенотипирование бластов выявляет экспрессирование миелоидных маркеров (CD13, CD33), моноцитарного (CD11b) и лимфоидного (CD9). Наблюдаемые случаи данного лейкоза ассоциированы с крайне неблагоприятным прогнозом.

Острый панмиелоз с миелофиброзом — острая панмиелоидная пролиферация с увеличенным содержанием бластов, сопровождающаяся фиброзом костного мозга. Это крайне редкий тип ОМЛ, формирующийся первично у взрослых и детей. Клеточный субстрат представлен единичными атипичными эритробластами, миелобластами, мегакариобластами и мегакариоцитами. В миелоидных клетках имеются диспластические нарушения. Часто обнаруживаются аномальные тромбоциты. В периферической крови выявляются признаки тяжелой костномозговой недостаточности (миелотоксический агранулоцитоз, панмиелофтиз). Пунктат костного мозга не возможен или беден в связи с выраженным фиброзом (распространенным ретикулиновым фиброзом костного мозга). Идентификации типа бластов содействует иммуногистохимия биоптата костного мозга. Максимальное содержание бластов в костном мозге — 20–25 % (атипичные недифференцированные), они экспрессируют ранний стволовых клеточный CD34 и один из миелоидных антигенов (CD13, CD33, CD117). Заболевание развивается первично, проявляется острым началом (слабость, утомляемость, лихорадка, боли в костях); в крови обнаруживается панцитопения. Клиническое течение быстро прогрессирует, выживаемость составляет несколько месяцев. Вариант лейкоза

отличается высокой устойчивостью к химиотерапии и считается абсолютно летальным.

Группа ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями. *ОМЛ с t(9; 11)(p22; q23)* и образованием слитного гена MLLT3-MLL на деривате 11-й хромосомы — острый миелоидный лейкоз, ассоциированный с моноцитарной линией миелоидного кроветворения, ранее известный как ОМЛ с 11q23 аномалиями. Постулируется происхождение лейкоза из гемопоэтической стволовой клетки костного мозга. Этим вариантом ОМЛ заболевают преимущественно дети младшего возраста (до 12 % ОМЛ, встречающихся у детей), и лишь 2 % составляют взрослые пациенты. В основе его патогенеза лежит структурная перестройка MLL-протеина — гистоновой метилтрансферазы, составного компонента белкового комплекса, регулирующего генную транскрипцию. По клеточному составу этот вариант ОМЛ подобен острому моноцитарному и миеломоноцитарному лейкозам (NOS), однако с преобладанием атипичных монобластов и промоноцитов в периферической крови и костном мозге. Лейкозные монобласты и промоноциты положительно реактивны на неспецифическую эстеразу. Иммунофенотип бластов у педиатрических пациентов характеризуется атипичной дифференцировкой: экспрессией CD33, CD65, CD13 (миелоидные антигены) и CD34 (стволово-клеточный антиген). В клинической картине доминируют ДВС-синдром, бластная инфильтрация тканей: десен — гингивиты, кожи — лейкемиды и др. В дебюте заболевания обнаруживается экстрамедуллярная *моноцитарная саркома*. Диагноз устанавливается при выявлении в костном мозге и периферической крови ≥ 20 % лейкозных бластов, после обнаружения характерной генетической аномалии.

ОМЛ (мегакариобластный) с t(1; 22)(p13; q13) RBM15-MKL1 — ОМЛ с вовлечением преимущественно мегакариоцитарной линии. Постулированным предшественником является клетка-предшественник миелопоэза мегакариоцитарной линии. В основе патогенеза данного варианта ОМЛ лежит модулирование хроматиновой организации ядра в связи с формированием слитного гена RBM15-MKL1 и возможным нарушением транскрипционных процессов. Это наиболее редкий вариант ОМЛ рассматриваемой подгруппы (менее 1 % случаев ОМЛ), встречающийся главным образом в первые 6 месяцев жизни, единственная форма ОМЛ, зарегистрированная только у младенцев. Заболевание диагностируется у детей с периода новорожденности до 3 лет (возрастная медиана заболеваемости — 4 месяца жизни). Клинически данный вариант ОМЛ проявляется выраженной гепатоспленомегалией, анемией, тромбоцитопенией, умеренным лейкоцитозом. Морфологическим субстратом лейкоза являются главным образом атипичные мегакариобласты (лимфобластоподобные клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением), а также диспластические микромегакариоциты. В нормоклеточном или гиперклеточном костном мозге имеет место выраженный ретикулиновый и коллагеновый фиброз. Иммунофенотипирование бластных клеток выявило экспрессию одного или более тромбо-

цитарных гликопротеинов: CD41 и(или) CD61. Бласты негативны в отношении моноклональных антител к миелопероксидазе.

ОМЛ с t (8; 21) (q22; q22) с формированием слитного гена **RUNX1-RUNX1T1** — вариант ОМЛ с потенциалом дифференцирования нейтрофильной направленности. Диагностируется у детей среднего и старшего школьного возраста. Постулированный предшественник этого лейкоза — злокачественно трансформированная клетка-предшественник миелопоэза. В основе патогенеза данного варианта ОМЛ, вероятно, лежит абберрантное структурирование ядерных транскрипционных корепрессорных комплексов в связи с формированием RUNX1-RUNX1T1 слитного гена.

В дебюте заболевания выявляются миелобластная саркома, костномозговая недостаточность в виде панцитопении. Клеточный субстрат представлен атипичными миелобластами с обильной базофильной цитоплазмой с перинуклеарной зоной просветления, содержащей многочисленные крупные азурофильные гранулы (псевдо-Chediak–Higashi-гранулы). В бластах часто обнаруживаются палочки Ауэра в виде отчетливых, длинных, тонких, с заостренными концами образований из азурофильных гранул, причем они могут быть видны и в зрелых нейтрофилах. В костном мозге определяются нейтрофильные промиелоциты, миелоциты и зрелые нейтрофилы с вариациями дисплазии (гипосегментация ядер — псевдо-Пельгеровская аномалия, отсутствие специфической зернистости), увеличено содержание базофилов и мастоцитов, моноцитарный компонент малочислен или отсутствует.

Иммунофенотипирование бластов выявляет несколько субпопуляций, характеризующихся глубокими нарушениями дифференцировки: незрелые, экспрессирующие стволовоклеточный антиген CD34 и HLA-DR; бласты с признаками гранулоцитарного созревания (CD15, CD65); бласты с признаками атипичного асинхронного созревания (наличие антигена стволовых клеток CD34 и зрелого CD15).

Диагноз устанавливается на основании выявленной генетической аномалии без учета процентного содержания бластных клеток. Прогноз заболевания может быть благоприятный при условии использования высокодозной химиотерапии.

ОПЛ-М3 с t (15; 17) (q22; q12), слитный ген **PML-RARA на деривате хромосомы 17** — ОМЛ, в клеточном субстрате которого преобладают атипичные промиелоциты. Регистрируется у взрослых пациентов среднего возраста. Постулированный предшественник лейкоза — злокачественно трансформированная клетка-предшественник миелопоэза с потенциалом дифференцирования в направлении гранулопоэза.

Основу патогенеза лейкоза составляет экспрессия PML-RARA RNK-транскрипта. В результате слияния гена PML, находящегося на длинном плече хромосомы 15, и гена альфа-рецептора ретиноевой кислоты (RARA), локализованного на длинном плече хромосомы 17, на деривате 17-й хромосомы формируется слитный ген PML-RARA. Его продуктом является патологический белок, накапливающийся в большом количестве в цитоплазме

и ядре миелоидных клеток. Это приводит к блоку дифференцировки на уровне промиелоцита с последующей клональной пролиферацией бластов (атипичных промиелоцитов и миелобластов) с отключением программы апоптоза. В костном мозге и периферической крови выявляется два морфологических варианта ОПЛ: гипергранулярный и микрогранулярный (гипогранулярный). Первый представлен крупными атипичными промиелоцитами, в цитоплазме которых имеются «связки» палочек Ауэра, затушевывающих контуры ядра (faggot cells), второй — мелкими клетками с двудольными ядрами (энцефалоподобными), с мелкой пылевидной азурофильной зернистостью. В гемограмме выявляются лейкоэмические варианты ОПЛ с высоким содержанием бластных клеток, ранние анемия и тромбоцитопения. Острый ОПЛ считался некурабельным, быстро прогрессирующим злокачественным заболеванием с крайне тяжелым прогнозом до введения в терапию трансретиноевой кислоты (АТРА). Пятилетняя выживаемость после такой терапии в комбинации с антрациклинами достигается у 70 % пациентов.

Осложнения ОПЛ: ДВС-синдром, нарушение кровообращения в жизненно важных органах (головной мозг, сердце) в связи с формированием лейкостазов при лейкоэмических лейкозах, что часто служит причиной гибели пациентов. Диагноз ОПЛ устанавливается при идентификации генетической аномалии и количестве бластов даже ниже порогового уровня (< 20 %).

ОМЛ, связанные с миелодиспластическими изменениями, возникают у пациентов с предварительно установленным диагнозом МДС или МДС/МПН, или с МДС-связанными цитогенетическими аномалиями. В результате опухолевой прогрессии и бластной инфильтрации костного мозга содержание опухолевых бластов в костном мозге/периферической крови возрастает более чем на 20 % с мультилинейной дисплазией (дизгранулопоэз, дизэритропоэз, дизмегакариопоэз), по крайней мере, в 50 % клеток. Дизгранулопоэз проявляется в гипогрануляции цитоплазмы зрелых нейтрофилов, гипосегментации или причудливой гиперсегментации их ядер; дизэритропоэз — в мегалобластоидности эритрокариоцитов, макроцитозе или микроцитозе эритроцитов, их гипер- или гипохромности, большом количестве кольцевых сидеробластов; дизмегакариопоэз — в появлении микро-, макромегакариоцитов, многоядерных мегакариоцитов. Постулированным предшественником этой группы ОМЛ является гемопоэтическая стволовая клетка костного мозга. ОМЛ с миелодиспластическими нарушениями имеет крайне неблагоприятное течение с чрезвычайно длительным острым периодом и редким достижением полной ремиссии.

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НЕОПЛАЗМЫ

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), BCR-ABL1 положительный — миелопролиферативная неоплазма, которая развивается из злокачественной стволовой клетки костного мозга и постоянно ассоциирована с BCR-ABL1 слитным геном, локализованным на филадельфийской (Ph')

хромосоме — деривате хромосомы 22q11.2 (22-я хромосома с укороченным длинным плечом q и наличием слитного гена BCR-ABL1 в локусе 11.2).

Ежегодно в мире выявляются 1–2 случая ХМЛ на 100 000 населения. Заболевание может встречаться в любом возрасте, однако с медианой в 5-й и 6-й декадах жизни.

В течении ХМЛ различают 3 фазы:

- хроническую (длительно протекающую);
- акселерации (продвинутую);
- бластную (терминальную).

У большинства пациентов ХМЛ диагностируют в хронической фазе. Из них в 20–40 % случаев лейкоз протекает бессимптомно и выявляется лишь при рутинном медицинском обследовании. Первичные проявления ХМЛ: лейкоцитоз, часто тромбоцитоз, анемия, спленомегалия. Предъявляются жалобы на утомляемость, потерю веса, ночные поты. Без лечения ХМЛ прогрессирует из хронической в бластную фазу с летальным исходом.

Хроническая фаза. В периферической крови выявляется лейкоцитоз ($(12–1000) \cdot 10^9/\text{л}$) за счет значительного увеличения созревающих форм нейтрофилов каждой стадии дифференцировки, что называют лейкоэмическим гиперрегенераторным ядерным сдвигом нейтрофилов влево (до миелобластов и промиелоцитов) с высоким процентным содержанием миелоцитов. В сегментоядерных нейтрофилах имеется слабо выраженная дисплазия. Содержание миелобластов — $< 2 \%$. Регистрируется абсолютная базофилия и эозинофилия (базофильно-эозинофильная ассоциация). Возможен абсолютный моноцитоз, но в большинстве случаев фракция моноцитов составляет $< 3 \%$. Содержание тромбоцитов колеблется от нормального до $1000 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоцитопения не характерна. Костный мозг гиперклеточный, что связано с гранулоцитарной пролиферацией; бластов — $< 5 \%$; эритроидные островки редуцированы; выражены умеренная мегакариоцитарная пролиферация с дисплазией мегакариоцитов (карликовые мегакариоциты) и умеренный ретикулиновый миелофиброз. Селезенка увеличена в связи с инфильтрацией красной пульпы тяжами гранулоцитов различных стадий дифференцировки. Экстрамедуллярные очаги кроветворения выявляются главным образом в селезенке, но могут обнаруживаться и в печени.

Фаза акселерации. ВОЗ (2008 г.) выдвинула следующие критерии, определяющие фазу акселерации ХМЛ:

1. В периферической крови — постоянный или увеличивающийся лейкоцитоз ($> 10 \cdot 10^9/\text{л}$), упорный тромбоцитоз ($> 1000 \cdot 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопения ($< 100 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение содержания миелобластов до 10–19 %, базофилов до 20 %.

2. Костный мозг — гиперклеточный с выраженной миелодисплазией, в том числе увеличением содержания дисплазированных мегакариоцитов, ретикулиновым и коллагеновым миелофиброзом, содержанием миелобластов $< 20 \%$.

3. Клональная цитогенетическая эволюция — состоит в выявлении дополнительно к Ph' хромосоме таких хромосомных аномалий, как +8; +19 (трисомия 8-й, 19-й хромосом), i (изохромосома) 17q (перестройка 17q хромосомы). При трисомии 8-й хромосомы возникает гиперэкспрессия гена c-myc, являющегося ингибитором апоптоза и стимулятором клеточного деления. При формировании изохромосомы 17q происходит инактивация антионкогена p53, что вызывает блок апоптоза и усиление клеточной пролиферации.

4. Постоянная или прогрессирующая спленомегалия.

5. Утяжеление клинического состояния с наличием лейкемических инфильтратов в костях, позвоночнике с возможными патологическими переломами.

Бластная фаза диагностируется при наличии в крови и костном мозге $\geq 20\%$ бластов, экстрамедуллярной бластной пролиферации во многих тканях и органах, главным образом в коже, лимфатических узлах, селезенке, костях, ЦНС. В 70 % случаях ХМЛ выявляются бласты миелоидного происхождения (миелобласты, монобласты, эритробласты, мегакариобласты), в 30 % случаев обнаруживаются лимфобласты. В силу такой гетерогенности бластного пула необходимо иммунофенотипирование образцов крови или костного мозга, при котором в миелоидных бластах выявляется или отсутствует миелопероксидазная активность, экспрессирование антигенов, ассоциированных с гранулоцитарной, моноцитарной, мегакариобластной и эритроидной дифференциацией, а также экспрессирование одного или более лимфоидных антигенов.

В лимфоидных бластах выявляется экспрессирование В- или Т-маркеров, указывающих на наличие не только В-клеточных, но и Т-клеточных лимфобластов, причем в лимфобластах экспрессируются и миелоидные маркеры. Такая бифенотипическая характеристика бластов в терминальной стадии ХМЛ указывает на особенную тяжесть прогноза и исхода заболевания.

В 90–95 % случаев ХМЛ обнаруживается маркерная филадельфийская хромосома (Ph'-22q11.2), образующаяся в результате реципрокной транслокации t(9; 22)(q34; q11.2). Эта транслокация соединила последовательности BCR-гена на длинном плече хромосомы 22 с регионами ABL1-гена длинного плеча хромосомы 9, что привело к формированию на укороченном q плече 22-й хромосомы в локусе 11.2 (22q11.2) слитного гена BCR-ABL1. Оставшиеся случаи или имеют варианты транслокации, которые вовлекают иные хромосомы в дополнение к хромосомам 9 и 22, или имеют транслокации 9q34 и 22q11.2, которые не могут быть идентифицированы рутинными цитогенетическими методами. В таких случаях наличие BCR-ABL1 слитного гена может быть определено FISH-методом или RT-PCR.

Таким образом, во всех случаях ХМЛ существуют изменения 9-й и 22-й хромосом с одинаковой перестройкой гена. Локус точки поломки в BCR-гене может влиять на фенотип болезни. Наиболее частым местом разрыва 22-й хромосомы является локус M-bcr (major breakpoint cluster region). В данном

регионе локализован ген BCR, в норме кодирующий белок с молекулярной массой 160 кДа, играющий важную роль в процессе пролиферации и дифференцировки клетки. После слияния гена ABL с геном BCR и образования слитного гена BCR-ABL1 последний кодирует белок с молекулярной массой 210 кДа (p210^{BCR-ABL1}), обладающий сильной тирозинкиназной активностью, ингибирование которой приводит к прерыванию онкогенеза, особенно на ранних стадиях заболевания. Таким образом, выявление гена-маркера ХМЛ BCR-ABL1 и его продукта p210^{BCR-ABL1} способствовало разработке патогенетического лечения ХМЛ блокатором тирозинкиназы, приводящего к развитию полной клинико-гематологической ремиссии в 70 % случаев своевременного лечения в хронической фазе.

Истинная полицитемия (polycythaemia vera) — разновидность миелопролиферативных неоплазм, представляющая хронический лейкоз с поражением на уровне стволовой клетки, характеризующийся тотальной гиперплазией клеток костного мозга с аномальной опухолевой пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков (панмиелоз) с необратимо возрастающим количеством эритроцитов, которое не зависит от уровня эритропоэтина в крови. В лейкозных клетках фактически у всех пациентов обнаруживается приобретенная мутация гена Janus 2 киназы (JAK2V617F) или функционально подобные JAK2 мутации, результатом которых является пролиферация не только эритроидной линии, но и гранулоцитарной и мегакариоцитарной линий, т. е. панмиелоз. Стадии истинной полицитемии:

- стадия 1 — малосимптомная, продолжительностью до 5 лет и более;
- стадия 2А — эритремическая, развернутая без миелоидной метаплазии селезенки, продолжительностью 10–20 лет и более;
- стадия 2Б — эритремическая с миелоидной метаплазией селезенки;
- стадия 3 — постэритремическая миелоидная метаплазия с миелофиброзом и без него.

Клинические проявления: цианоз, головокружение, гипертонические кризы, головные боли — являются следствием увеличения массы циркулирующей крови (полицитемической гиперволемии) в связи с усиленным эритропоэзом, гранулоцитопозом и мегакариоцитопозом, формированием экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени и селезенке. С увеличением количества эритроцитов и других форменных элементов крови (панцитоз) вязкость крови повышается, кровоток замедляется, и наблюдаются нарушения микроциркуляции и системного кровообращения с развитием ишемии, инфарктов и тромбозов вен. Типичным проявлением поражения периферических сосудов является эритромелалгия — симптомокомплекс, проявляющийся интенсивным покраснением, повышением местной температуры с последующим цианозом, развитием тромбофлебитов дистальных фаланг пальцев рук и ног, с их изъязвлением и жгучей болью.

При истинной полицитемии имеют место многочисленные осложнения, часто летальные: синдром портальной гипертензии, геморрагический син-

дром с тяжелейшими (летальными) кровотечениями в ЖКТ, синдром Бадда–Киари вследствие тромбоза печеночной или нижней полой вены, тромбоз мезентериальных вен, инфаркты селезенки, острая коронарная и церебральная недостаточность, инсульты с центральными параличами, инфаркты миокарда.

В терминальной стадии развивается постэритремический миелофиброз, связанный с выбросом тромбоцитарного фактора роста мегакариоцитами и тромбоцитами и, возможно, с активизацией процессов свободнорадикального окисления, которые также могут стимулировать формирование миелофиброза.

В гемограмме регистрируются: эритроцитоз ($(6-12) \cdot 10^{12}/л$), увеличение содержания гемоглобина до 180–200 г/л, гипохромия, ретикулоцитоз, показатель гематокрита 60–80 %, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз ($\geq 600 \cdot 10^9/л$), снижение СОЭ до 1 мм/ч. В окрашенных мазках крови определяются полихромазия, анизоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов, нормобласты, токсическая зернистость нейтрофилов. В миелограмме — увеличение количества элементов эритроцитарной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной линий.

Эссенциальная тромбоцитемия (синонимы: идиопатическая тромбоцитемия, геморрагическая тромбоцитемия) — хроническая миелопролиферативная неоплазма с поражением на уровне стволовой клетки, протекающая с преимущественным вовлечением в процесс мегакариоцитарной линии.

В настоящее время конкретные этиологические факторы не установлены. Не исключена роль наследственности.

Критерии ВОЗ (2008 г.), определяющие данный вид лейкоза:

1. В периферической крови выражен тромбоцитоз ($\geq 450 \cdot 10^9/л$) со значительным анизоцитозом тромбоцитов (от крошечных до гигантских форм тромбоцитов), изменения эритроцитарного и лейкоцитарного ростков незначительные: умеренно выраженная анемия (при кровопотерях) и нейтрофилия с ядерным сдвигом влево.

2. В костном мозге — значительная пролиферация преимущественно мегакариоцитарной линии с увеличением зрелых мегакариоцитов больших размеров с гиперлобированным (типа оленьих рогов) ядром; умеренная стимуляция эритропоэза и гранулопоэза. Умеренно выраженный ретикулиновый или коллагеновый миелофиброз имеет место на конечных стадиях заболевания.

3. Выявление мутации JAK2V617F или другого клонального маркера у 40–50 % пациентов с эссенциальной тромбоцитемией.

Манифестация лейкоза у 50 % пациентов может проявляться окклюзией сосудов (артериальных или венозных) или кровотечениями. У остальных лейкоз протекает бессимптомно, и тромбоцитоз выявляется при рутинных обследованиях.

Клиническое течение характеризуется микроциркуляторными расстройствами: окклюзией микроциркуляторного русла, сопровождающейся при-

ступами болей, ишемией и локальными некрозами, что часто имеет место в пальцах нижних и верхних конечностей (эритромелалгия) с повышенной агрегацией тромбоцитов в артериолах, осложняющейся гангреной пальцев. Наряду с этим обнаруживаются тромбозы магистральных артерий и вен с тромбоэмболическими осложнениями (инфаркты миокарда, мозга, развитие синдрома портальной гипертензии). С другой стороны, возникают спонтанные кровотечения, кровоизлияния в слизистых ЖКТ. Указанные осложнения клинического течения часто приводят к летальному исходу. У 5 % пациентов отмечается трансформация эссенциальной тромбоцитемии в ОМЛ или МДС. В редких случаях заболевание может заканчиваться бластным кризом.

ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ/ЛИМФОМЫ (Precursor B-, T-lymphoid neoplasms)

В-ОЛЛ/лимфома NOS — неоплазма из злокачественно трансформированных предшественников лимфопоэза (лимфобластов), коммитированных в В-клеточную линию.

В клинике острых лимфобластных лейкозов термин «лимфобластная лимфома» применяется в случае ограниченного процесса в лимфоидной или экстракранодулярных тканях и отсутствия доказательств вовлечения в злокачественный процесс костного мозга. Термин «острый лимфобластный лейкоз» используется в отношении генерализованного злокачественного процесса с обязательным вовлечением костного мозга и периферической крови, что следует из определения лейкоза. Если у пациента имеется очаговое поражение лимфоидной ткани с обнаружением в костном мозге лейкозных лимфобластов, различие между лимфомой и лейкозом условное, зависящее от содержания лейкозных бластов в периферической крови и костном мозге.

Уровень бластов в 25 % служит абсолютно доказательным для установления диагноза ОЛЛ; при содержании бластов менее 20 % устанавливается диагноз «лимфобластная лимфома». В-ОЛЛ является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей. В 75 % случаев В-ОЛЛ диагностируется у детей до 6-летнего возраста с пиком заболеваемости в 3–4 года. В 85 % выявляемых у детей лейкозов это В-ОЛЛ, заболеваемость которым в мире составляет 1–4,75 на 100 000 населения в год.

В-ОЛЛ представляет наиболее раннее тяжелое заболевание ребенка, которое при отсутствии лечения становится неизбежно фатальным. Об этом свидетельствуют экстракранодулярные поражения, особенно часто обнаруживаемые в ЦНС, наряду с локализацией в лимфатических узлах, селезенке, печени, яичках у мальчиков. При В-лимфобластной лимфоме в злокачественный процесс вовлекаются кожа, мягкие ткани, кости и лимфатические узлы.

У большинства пациентов с В-ОЛЛ выявляются клинические признаки костномозговой недостаточности: тромбоцитопения, анемия, нейтропения.

Характерными симптомами являются лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, выраженные оссалгии и артралгии.

Геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, нарушения кровообращения — с внутрисосудистым тромбозом при лейкомиической форме лейкоза.

Лихорадка обусловлена бактериальной вирусной и грибковой инфекцией при нейтропении менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

Поражения черепных нервов, общемозговые и менингеальные симптомы, кровоизлияния в сетчатку, инфильтрация и отек соска зрительного нерва связаны с проявлениями нейролейкемии. Нейролейкемия, обусловленная высокой частотой поражения ЦНС, обнаруживается уже в момент диагностики заболевания. Именно в ЦНС большинство опухолевых клеток находятся вне митотического цикла, обладая высокой резистентностью к химиолучевой терапии, что позволяет им персистировать в ликворе в течение десятков лет. Наличие всего одной бластной клетки в 1 мкл спинномозговой жидкости означает содержание бластов во всем ликворном пространстве в количестве не менее 10^5 клеток, поэтому лечение нейролейкемии является главным звеном противоопухолевой терапии ОЛЛ.

Морфологические особенности лимфобластов при В-ОЛЛ/лимфомах варьируют от малых бластов со скудной цитоплазмой, конденсированным ядерным хроматином и невизуализированной нуклеолью до крупных клеток с умеренным количеством светло-голубой-серо-голубой цитоплазмы, иногда вакуолизированной, с диспергированным ядерным хроматином и проявляющимися в различной степени нуклеолами. В 10 % случаев бласты имеют грубую азурофильную зернистость, в некоторых случаях — цитоплазматические псевдоподии.

Таким образом, в большинстве случаев по морфологическим признакам лейкозные лимфобласты отличаются от нормальных В-клеточных предшественников (имеющих более высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, гомогенный нежный ядерный хроматин и различимые нуклеолы). Цитохимическое исследование лейкозных бластов обнаруживает негативную реакцию на миелопероксидазу, PAS-позитивную реакцию в форме грубых гранул (в отличие от миелобластов).

Иммунофенотип бластов при В-ОЛЛ чаще всего представлен следующими В-клеточными маркерами: HLA-DR⁺, CD19⁺, cCD79a⁺, cCD22⁺, что классифицирует бласты как про-В лимфобласты, а лейкоз, по классификации EGIL, — про-В острый лимфобластный. Генетические аномалии, имеющие неблагоприятное прогностическое значение, представлены t (17; 19), E2A-HLF, внутрихромосомной амплификацией AML1 гена на хромосоме 21. Постулированным предшественником В-ОЛЛ/лимфомы является гемопоэтическая стволовая клетка или В-клеточный предшественник лимфопоэза. У детей с В-ОЛЛ полная ремиссия достигается в более чем 95 % случаев, у взрослых — в 60–80 %. Крайне неблагоприятный прогноз В-ОЛЛ отмечен в следующих случаях: для пациентов периода новорожденности и в возрасте

старше 10 лет; при лейкемической форме лейкоза; отсутствии эффективного ответа на инициальную терапию; возникновении ранних рецидивов и наличии минимальной остаточной болезни после проведенного курса лечения.

В настоящее время различают более 20 вариантов В-ОЛЛ, в том числе с рекуррентными генетическими аномалиями, т. е. закономерно повторяющимися хромосомными и генными абберациями с формированием слитных генов и химерных белков, влияющих на характер течения, прогноз заболевания и чувствительность опухолевых клеток к специфической терапии, среди которых особого внимания заслуживают следующие варианты:

1. В-ОЛЛ, ассоциированный с *t* (9; 22) (*q34; q11.2*) с формированием слитного гена *BCR-ABL1*, продуктами которого являются химерные белки p210 кДа и p190 кДа. Этот вариант В-ОЛЛ диагностируется у 25 % взрослых пациентов с продукцией обоих видов химерных белков, и у 2–4 % педиатрических пациентов с продукцией химерного белка p190 кДа. Выявление *BCR-ABL1* при В-ОЛЛ указывает на крайне неблагоприятный прогноз заболевания у носителей этого гена и необходимость применения специфического протокола высокодозной полихимиотерапии из-за высокого риска рецидивов даже после аллогенной трансплантации костного мозга в старшей возрастной группе. У детей использование таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы до и после аллогенной трансплантации костного мозга существенно улучшает прогноз. Как известно, p210 кДа является маркерным белком хронического миелоидного лейкоза, что предполагает развитие В-ОЛЛ, ассоциированного с *BCR-ABL1*, из мутированной стволовой кроветворной клетки костного мозга.

2. В-ОЛЛ с *t* (*v; 11q23*) 4 *MLL* реаранжировкой, т. е. транслокацией между геном *MLL* на хромосоме 11q23 и целым рядом вариантных (*v*) генов: чаще всего с геном *AF4* хромосомы 4q21, геном *ENL* хромосомы 19p13 и геном *AF9* хромосомы 9p22. В-ОЛЛ с данными реаранжировками гена *MLL* встречаются у 80 % младенцев до 6-месячного возраста с плохим прогнозом. Эти педиатрические пациенты составляют группу высокого риска.

Т-ОЛЛ/лимфома — неоплазма из злокачественно трансформированных предшественников лимфопоэза (лимфобластов), коммитированных в Т-клеточную линию. Т-ОЛЛ/лимфома диагностируется у 15 % детей, в остальных случаях характерна для юношей и взрослых преимущественно мужского пола. Диагностированный у детей раннего возраста Т-ОЛЛ чаще всего имеет крайне неблагоприятный прогноз. Тяжесть клинического течения Т-ОЛЛ связана с локализацией экстрамедуллярных поражений в переднем средостении, что провоцирует острую дыхательную и сердечную недостаточность. Наряду с этим при Т-ОЛЛ, особенно у детей раннего возраста, выявляются крайняя степень выраженности нейрорлейкемического синдрома и чрезвычайно высокая лейкокемия (содержание лейкоцитов — $\geq 200 \cdot 10^9/\text{л}$). По морфологическим признакам лейкозные лимфобласты при В- и Т-ОЛЛ ничем не отличаются друг от друга. При цитохимическом исследовании Т-лимфобласты имеют резко положительную PAS-реакцию (на гликоген

и полисахариды) в виде гранул и не содержат миелопероксидазу, неспецифическую эстеразу, характерные для миелоидных бластов. Основным методом дифференцирования Т- и В-лимфобластов, а значит и Т- и В-лимфобластных лейкозов является иммунофенотипирование. Иммунофенотип лимфобластов при Т-ОЛЛ/лимфоме характеризуется варибельным экспрессированием CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, из них чаще всего положительные при Т-ОЛЛ CD7 и цитоплазматический CD3 (сCD3). В 19–32 % случаев Т-ОЛЛ экспрессируются CD117 (с-kit) и один из миелоидных антигенов CD13/CD33. Постулированным предшественником Т-ОЛЛ является Т-клеточный костномозговой предшественник лимфопоэза, предшественником Т-лимфобластной лимфомы — тимоцит (thymic lymphocyte). Аномальный кариотип обнаруживается в 50–70 % случаев Т-ОЛЛ/лимфомы. Наиболее часто встречающиеся рекуррентные цитогенетические аномалии включают альфа- и дельта-локусы Т-клеточного рецептора (TCR) на хромосоме 14q11.2; бета-локус на хромосоме 7q35 и гамма-локус на хромосоме 7p14-15 с альфа-вариантом партнерных генов. В большинстве случаев эти транслокации приводят к нарушению транскрипции партнерных генов и регуляции генной активности, что усиливает процессы роста. Течение Т-ОЛЛ у детей младшего возраста с данными генетическими поломками характеризуется особой тяжестью и неблагоприятным прогнозом. Пациенты с этими формами Т-ОЛЛ составляют группу высокого риска. Таким образом, идентификация генетических аномалий бластных клеток не только диагностирует вариант ОЛЛ, но и предопределяет прогноз, необходимость применения специфической программы лечения. Диагноз Т-ОЛЛ устанавливается в случае обнаружения в костном мозге ≥ 20 % опухолевых лимфобластов.

Классификация FAB (1976 г.) выделила 3 морфологических типа лейкозных лимфобластов, при этом они не являются диагностическими критериями вариантов ОЛЛ: *L1 min* — мономорфные мелкие бласты с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, скудной цитоплазмой, наличием округлых ядер с конденсированным хроматином, невизуализированными нуклеолами, встречающиеся при ОЛЛ у детей; *L2 min* — полиморфная популяция крупных и средних лейкозных бластов с ядрами разнообразных очертаний, обширной цитоплазмой с меньшим ядерно-цитоплазматическим соотношением, встречающаяся в большинстве случаев ОЛЛ; *L3 min* — единственный тип лимфобластов с уникальными морфологическими особенностями: крупные бласты с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, нежной сетью хроматина, отчетливыми нуклеолами, базофильной, вакуолизированной цитоплазмой, характерные для ОЛЛ/лимфомы Burkitt.

Картина периферической крови при Т-, В-ОЛЛ характеризуется высоким процентным содержанием бластов, часто лейкоэмическим характером лейкоза (особенно при Т-ОЛЛ), ранними анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией, причем при количестве лейкоцитов выше $30 \cdot 10^9/\text{л}$ дети уже относятся к группе высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом. В костном мозге выявляется тотальная бластная метаплазия.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛИМФОЦИТАРНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ/ЛИМФОМЫ (mature B-, T-, NK-cell neoplasms)

Хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов (В-ХЛЛ/лимфома) — постепенно прогрессирующее злокачественное заболевание системы крови, представляющее собой неоплазму лимфоидной ткани, морфологическим субстратом которой являются первично активированные зрелые В-лимфоциты, прошедшие или не прошедшие дифференцировочную мутацию генов переменных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (V_H -генов) в герминативном центре вторичного В-клеточного фолликула, с нарушением способности созреть в иммуноглобулин-секретирующие плазмциты, клональной пролиферацией вследствие активации В-клеточных рецепторов и автономной стимуляции неопластических коммитированных предшественников, накоплением и экспансией длительно живущих опухолевых клеток в костный мозг, периферическую кровь, селезенку, печень, лимфатические узлы и другие системы организма. При этом наблюдается извращение и подавление гуморального и клеточного звеньев иммунитета, что проявляется снижением содержания в крови иммуноглобулинов, способности к выработке антител и интерферона, уменьшением сопротивляемости к бактериальным и вирусным инфекциям, развитием аутоаллергических процессов, приводящих к аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении и выраженной гранулоцитопении. Состояние пациентов осложняется тяжелыми инфекционными заболеваниями. Исходя из определения, различают два генетических подтипа В-ХЛЛ: ХЛЛ, развившийся из лимфоцитов, прошедших гипермутацию в зародышевом центре лимфатических узлов (мутированный В-ХЛЛ), и ХЛЛ, развившийся из лимфоцитов, не прошедших гипермутацию в герминативном (зародышевом) центре (немутированный В-ХЛЛ). Последний генетический вариант отличается прогрессирующим развитием заболевания с крайне тяжелым клиническим течением и малой продолжительностью жизни пациентов (медиана выживаемости — 8 лет). Мутированный В-ХЛЛ характеризуется индолентным течением с многолетней общей выживаемостью пациентов (медиана выживаемости — 25 лет).

Международная рабочая группа по изучению хронического лимфоцитарного лейкоза (IWCLL) сформулировала определяющий критерий диагностики В-ХЛЛ/лимфомы, состоящий в том, что при отсутствии вовлечений в злокачественный процесс экстрамедуллярных систем организма в периферической крови должен выявляться моноклональный В-клеточный лимфоцитоз в количестве $\geq 5 \cdot 10^9$ /л моноклональных лимфоцитов с иммунофенотипом, характерным для клеток хронического лимфоцитарного лейкоза ($CD5^+$, $CD23^+$) на протяжении не менее 3 месяцев. При этом В-ХЛЛ может быть также диагностирован и при более низком В-клеточном лимфоцитозе у пациентов с панцитопенией и характерной симптоматикой данного неопластического заболевания.

При отсутствии вовлечения в злокачественный процесс костного мозга данное заболевание именуется лимфомой из малых лимфоцитов, имеющей тканевую структуру и иммунофенотип клеток, характерный для клеток В-ХЛЛ, а также идентичную с клетками В-ХЛЛ цитоморфологическую характеристику. Лимфома из малых лимфоцитов, по определению Международной рабочей группы, характеризуется лимфаденопатией, отсутствием цитопений, связанных с инфильтрацией опухолевыми клетками костного мозга, что имеет место при В-ХЛЛ/лимфоме, и наличием в периферической крови $< 5 \cdot 10^9/\text{л}$ В-клеток с иммунофенотипом, идентичным клеткам В-ХЛЛ. Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз с иммунофенотипом, характерным для В-ХЛЛ, обнаруживается и у некоторых здоровых индивидуумов старше 40 лет (3–5 % тестированных), что рассматривается как предрасположенность к развитию ХЛЛ или даже необходимое условие его развития. У членов семей пациентов с ХЛЛ имеет место большое число случаев моноклонального В-клеточного лимфоцитоза с иммунофенотипом В-ХЛЛ в любых возрастных группах, но главным образом в группе людей, которым менее 40 лет. Это указывает на генетически обусловленное происхождение В-ХЛЛ/лимфомы.

Различают 5 стадий хронического клинического течения В-ХЛЛ по К. Rai:

- нулевая стадия — характеризуется абсолютным лимфоцитозом (более $15 \cdot 10^9/\text{л}$ в крови) и количеством лимфоцитов в костном мозге более 40 %;
- I стадия — характеризуется абсолютным лимфоцитозом и увеличением лимфатических узлов;
- II стадия — отличается спленомегалией/гепатомегалией, наряду с абсолютным лимфоцитозом, увеличением лимфатических узлов;
- III стадия — характеризуется уменьшением содержания гемоглобина ниже 110 г/л, наряду с абсолютным лимфоцитозом, увеличением лимфатических узлов и органомегалией;
- IV стадия — характеризуется тромбоцитопенией (ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$), анемией, наряду с абсолютным лимфоцитозом, увеличением лимфатических узлов, гепатоспленомегалией.

Клетки ХЛЛ и мелкоклеточные лимфоцитарные лимфомы экспрессируют CD5 и CD23. Около 80 % случаев ХЛЛ имеют цитогенетические аномалии, определяемые методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (Fish-метод). Из них в 50 % случаев ХЛЛ выявляются делеции 13q14.3, в 20 % случаев — трисомия 12-й хромосомы, в остальных случаях — делеции 11q22.23, 17p13, 6q21. С делецией 17p13, как правило, связано утяжеление течения заболевания и его исхода, а с делецией 13q14.3 — сравнительно благоприятные результаты лечения и исход болезни.

Картина крови при ХЛЛ характеризуется наличием большого количества зрелых лимфоцитов (до 90 % лейкоцитов), единичных молодых форм (пролимфоцитов, иногда лимфобластов), признаков прогрессирующей анемии и тромбоцитопении (аутоиммунного генеза). В окрашенных мазках кро-

ви выявляются тени Боткина–Гумпрехта–Клейна, представляющие собой фрагменты ядерного хроматина опухолевых лимфоцитов, разрушенных при приготовлении препарата. Прогрессивно увеличивающееся количество лимфоцитов в периферической крови, костном мозге, тканях и органах (экспансия опухолевыми В-лимфоцитами) связано с блокированием апоптоза опухолевых клеток. В-ХЛЛ, как правило, являются лейкемическими лейкозами. Опухолевые лимфоциты, постепенно накапливаясь в кровеносном русле, вызывают расстройства кровообращения (лейкостазы) в жизненно важных органах, что приводит к инфарктам, инсультам. В терминальной стадии (бластный криз) внезапно нарастает содержание лимфобластов в костном мозге (более 30 %) и в крови (до 90–100 %), возникают тяжелые инфекционные осложнения, часто летальные. Увеличение опухолевой массы свыше $100 \cdot 10^9$ /л лимфоцитов требует проведения срочной химиотерапевтической (цитостатической) терапии. Тяжелейшие осложнения, вызванные тромбоцитопенией (профузные кровотечения), могут привести пациентов к гибели. В этой стадии наблюдается формирование бластных инфильтратов в лимфатических узлах и множества инфильтративных очагов в экстранодальных тканях и органах с соответствующей симптоматикой поражения.

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (Т-ЛЛ взрослых). Это периферическая Т-клеточная неоплазма, вызываемая ретровирусом 1-го типа Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1), представляющая собой агрессивное, широко диссеминирующее злокачественное новообразование, поражающее людей пожилого возраста. Данный вид лейкоза распространен в некоторых регионах мира, особенно в Японии, Карибском бассейне и центральной Африке. Эндемичность заболевания тесно связана с преобладанием вируса HTLV-1 в популяции указанных регионов. Наиболее вероятными клетками-предшественниками заболевания являются CD4⁺, CD25⁺, FOXP3-положительные регуляторные Т-клетки. Заболевание характеризуется длительным латентным периодом. Поражение вирусом обычно наступает в антенатальном и раннем постнатальном периодах жизни. Вирус передается с грудным молоком матери, гематогенным и генитальным путем. Инциденты лейкоза в Японии имеют место у 25 % носителей вируса HTLV-1. Спорадические случаи возникновения лейкоза чрезвычайно редкие, а пораженные пациенты часто являются уроженцами эндемических регионов. Т-ЛЛ взрослых встречается только у людей от 20 до 80 лет, с медианой заболеваемости 58 лет и преобладанием у мужчин в возрасте 60–70 лет. Особенность этиологии лейкоза состоит в том, что одного инфицирования вирусом HTLV-1 не достаточно для неопластической трансформации инфицированных клеток. Вирус HTLV-1 индуцирует продукцию белка p40, что приводит к транскрипционной активации многочисленных генов в инфицированных лимфоцитах, ответственных за Т-клеточную пролиферацию и онкогенез. Однако возникающая активность альтернативных генов (супрессоров) требует достаточно длительного времени для малигнизации инфицированных Т-клеток. HTLV-1 также может косвенно вызывать другие заболевания, такие как HTLV-1-

ассоциированную миелопатию/тропический спастический парализ. Т-ЛЛ взрослых — заболевание целостного организма с вовлечением в злокачественный процесс кожи, легких, печени, ЖКТ, ЦНС, лимфатических узлов и селезенки. У 50 % пациентов кожа является наиболее характерной экстранодальной областью вовлечения в опухолевый процесс. Различают следующие клинические варианты данного заболевания: острый, лимфоматозный, хронический, тлеющий.

Чаще встречается *острый* вариант, который характеризуется значительным увеличением содержания в крови лейкоцитов, генерализованной лимфаденопатией, литическим поражением костей с гиперкальциемией, а также кожными язвенно-некротическими процессами. При этом отмечаются гепатоспленомегалия, Т-клеточный иммунодефицит с частыми оппортунистическими инфекциями (пневмония, вызываемая пневмоцистой каринии, стронгилоидоз).

Лимфоматозный вариант характеризуется значительной лимфаденопатией, но без вовлечения периферической крови в опухолевый процесс. Большинство пациентов регистрируется в развернутой стадии лейкоза, подобной острой форме, хотя гиперкальциемия выявляется значительно реже. Кожные поражения включают эритематозную сыпь, папулы, узелки (нодулярные поражения) с частым изъязвлением.

Хронический вариант Т-ЛЛ взрослых часто ассоциирован с кожной сыпью, наряду с абсолютным лимфоцитозом и немногочисленными атипичными лимфоцитами в периферической крови.

Тлеющий вариант характеризуется нормальным количеством лейкоцитов и циркуляцией в крови более 5 % неопластических клеток. Пациенты часто имеют кожные и легочные поражения, но литическое поражение костей отсутствует.

В 25 % случаев хронический и тлеющий варианты прогрессируют в острый клинический вариант лейкоза. При всех вариантах клинического течения Т-ЛЛ опухолевые лимфоциты характеризуются ядерным полиморфизмом, крупными размерами, наличием отчетливых нуклеол в ядрах с грубым плотным хроматином. Полиморфизм ядер придает клетке форму цветка. Иммунофенотип опухолевых клеток характеризуется экспрессией Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5), однако с утратой CD7. В большинстве случаев опухолевые лимфоциты имеют CD4⁺ и CD8⁻, иногда экспрессируют как CD4, так и CD8. Во всех случаях сильно экспрессирован CD25, что является важным диагностическим показателем. Центральную роль в патогенезе Т-ЛЛ взрослых играет кодируемый вирусом HTLV-1 в регионе рХ протеин Tax, активирующий большое разнообразие клеточных генов. Кроме того, важное значение имеет усиление эффективности аденозинмонофосфата с фосфорилированием транскрипционного фактора CREB, являющегося ключевым звеном патогенеза лейкоза. Выявленные многочисленные хромосомные абберации опухолевых клеток не носят специфический характер. Факторами, определяющими прогноз данного Т-ЛЛ, являются клинические варианты лейкоза, возраст пациента, уровень сывороточного кальция и лак-

татдегидрогеназы, а также состояние жизненно важных систем организма. Продолжительность жизни пациентов с острым вариантом лейкоза колеблется от 2 недель до 1 года. Причинами смерти при этом часто являются инфекционные осложнения (стрептококковый менингит, диссеминированный herpes zoster процесс, пневмоцистная (каринии) пневмония) и гиперкальциемия. Хронический и тлеющий варианты лейкоза характеризуются более длительным клиническим течением и лучшей общей выживаемостью пациентов. Однако часто наблюдающееся прогрессирование в острый подтип приводит к молниеносному агрессивному течению и исходу.

Агрессивный НК-клеточный лейкоз/лимфома — неопластическое заболевание, возникающее в результате системной опухолевой пролиферации НК-клеток, постоянно ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барра, и характеризующееся агрессивным клиническим течением. Этиология данного вида лейкоза мало изучена, но постоянная ассоциация с вирусом Эпштейна–Барра предполагает ведущую патогенетическую роль в его развитии. Этот вид лейкоза является генерализованным, крайне агрессивным заболеванием организма с вовлечением всех жизненно важных систем и органов, в том числе периферической крови, костного мозга, печени, селезенки, легких, лимфатических узлов и др. У пациентов отмечаются все проявления острой фазы (слабость, чрезвычайно выраженная лихорадка и др.). В периферической крови отмечается картина лейкемического лейкоза с содержанием злокачественных клеток более 80 %, выраженной анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией. Уровень сывороточной лактатдегидрогеназы значительно повышен, характерны генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, синдромы гемофагоцитоза и мультиорганного поражения организма. Клиническое течение в большинстве случаев осложняется коагулопатией, острой недостаточностью жизненно важных систем, бурной диссеминацией злокачественных клеток в костный мозг, во все органы и ткани, что приводит к отсутствию эффекта химиотерапии и быстрому фатальному исходу. Неопластические клетки экспрессируют CD2, cCD3, CD56, целый ряд токсических молекул, FAS ligand, что обуславливает их гемофагоцитарный эффект и выраженную интоксикацию организма. Постулированным нормальным предшественником опухолевых клеток являются НК-клетки.

Таким образом, Т-, НК-клеточные хронические лимфолейкозы встречаются редко (менее 5 % всех случаев хронических лимфоцитарных лейкозов) и отличаются крайней агрессивностью течения, вовлечением в злокачественный процесс жизненно важных органов с неблагоприятным прогнозом.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Современная концепция лечения лейкоза (острого лейкоза) состоит в следующем: цель лечения — эрадикация лейкемического клона, восстановление нормального кроветворения, достижение длительной безрецидивной выживаемости пациентов.

Этапы лечения:

1) индукция ремиссии, направленная на достижение полной гематологической ремиссии путем уничтожения основной массы лейкозных клеток и минимизации остаточной болезни;

2) консолидация (закрепление) ремиссии, направленная на дальнейшее снижение массы опухоли и профилактику возможных рецидивов;

3) поддержание ремиссии — поддерживающая терапия, предусматривающая длительное применение менее интенсивных режимов лечения.

При лечении острых лейкозов у детей проводится терапия и профилактика нейрорлейкемии с первых этапов противоопухолевых мероприятий. Для выбора эффективных методов и средств лечения необходимо своевременно определить вид лейкоза, а также стадию и тяжесть заболевания. Апробированные стандартные протоколы лечения назначают с учетом особенностей течения заболевания, наследственности и конституции пациента.

Основные направления терапии лейкозов:

– применение специфических химиотерапевтических препаратов-цитостатиков;

– в ряде случаев использование лучевой терапии, особенно при лечении нейрорлейкемии;

– осуществление заместительной терапии путем гемотрансфузии компонентов крови и стволовых кроветворных клеток или трансплантации сингенного/аллогенного костного мозга;

– сопутствующая терапия, направленная на профилактику и лечение инфекционных осложнений (антибиотики, противогрибковые средства);

– детоксикация организма с целью ослабления токсического действия цитостатиков;

– симптоматическая терапия.

Основополагающие принципы химиотерапии лейкозов:

1) принцип дозы/интенсивности, т. е. необходимости использования адекватных доз цитостатических препаратов;

2) принцип использования комбинации цитостатических средств (от 3 до 7) с целью получения наибольшего эффекта (принцип суммации интенсивности дозы) и уменьшения вероятности развития лекарственной резистентности;

3) принцип этапности терапии.

При лечении лейкозов необходимо исключение ростстимулирующего физиотерапевтического лечения, витаминов и биостимуляторов.

Достижения гематологии и молекулярной биологии позволили разработать методы патогенетической терапии ряда лейкозов: хронического миелоидного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза. Выздоровевшим считают пациента, у которого имеется полная клинико-гематологическая ремиссия на протяжении 5 лет без случаев рецидивирования после завершения полного курса лечения.

АЛГОРИТМ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ГЕМОГРАММ ПРИ ЛЕЙКОЗАХ

Необходимо выполнить следующие шаги:

1. Установить наличие в крови (гемограмме) атипичных (лейкозных) бластов, что является абсолютным признаком лейкоза, даже при минимальном содержании бластов (в пределах $< 1\%$). Отсутствие в периферической крови бластных клеток при наличии изменений в картине крови и клинической симптоматики, характерных для лейкозов, требует обязательного исследования костного мозга, являющегося главным этапом диагностирования лейкоза.

2. Установить тип лейкоза (миелоидный или лимфоидный), который определяется типом бластов, указанным в гемограмме (миелоидные или лимфоидные бласты). Для лимфоидных лейкозов характерные типы бластов — Т-, В-, лимфобласты; для миелоидных лейкозов — миелобласты, монобласты, эритробласты, мегакариобласты, атипичные промиелоциты и промоноциты.

3. Установить тип острых лейкозов, оценив приведенные характеристики бластов (морфологическая, цитохимическая, цитогенетическая, иммунофенотипическая, генная).

4. Дать оценку процентного содержания в крови атипичных лейкозных бластов с целью установления вида лейкоза: острый или хронический.

Содержание в крови $\geq 20\%$ атипичных (лейкозных) бластов является абсолютным диагностическим критерием *острого лейкоза* (ОМЛ, ОЛЛ) или стадии бластного криза хронических лейкозов.

Содержание в крови $< 20\%$ лейкозных бластов указывает на *хронический лейкоз* при наличии соответствующих изменений в периферической крови либо, не являясь достаточным критерием манифестации острого лейкоза, указывает на возможный его рецидив.

Содержание в крови $< 20\%$ лейкозных бластов указывает на острый лейкоз в случаях идентификации в бластах повторяющихся (рекуррентных) цитогенетических и генных аномалий в виде транслокации генетического материала и формирования на аберрированных хромосомах (дериватах хромосом) слитных генов — специфических генных маркеров лейкоза, служащих абсолютным диагностическим критерием определенного варианта лейкозов. Например, ОМЛ с $t(8; 21)(q22; q22)$ и формированием слитного гена-маркера RUNX1-RUNX1T1 диагностируется при обнаружении этого генного маркера и уровне бластов в крови $< 20\%$; также устанавливается диагноз ОЛЛ с транслокацией $t(15; 17)(q22; q12)$ при выявлении слитного гена PML-RARA на деривате 17-й хромосомы.

Содержание в крови $< 20\%$ лейкозных бластов также имеет место при разновидности МДС, являющегося предшественником ОМЛ.

5. Определить тип и вариант острого лейкоза на основании указанных в гемограмме типа лейкозных бластов или их характеристик, наличия

генного маркера и соответствующего процентного содержания бластов. Например, тип лейкоза лимфобластный (ОЛЛ), его варианты — Т-, В-лимфобластные лейкозы; тип лейкоза острый миелоидный (ОМЛ), его варианты — острые миелоидные NOS: острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой, острый миелобластный лейкоз без созревания, острый миелобластный лейкоз с созреванием; острый монобластный лейкоз; острый миеломоноцитарный лейкоз; острый моноцитарный лейкоз; острый промиелоцитарный лейкоз; острые эритроидные лейкозы; острый мегакариобластный лейкоз; острый базофильный лейкоз; острый панмиелоз с миелофиброзом; варианты ОМЛ с повторяющимися (рекуррентными) генетическими аномалиями (генными маркерами) и другие варианты ОМЛ.

6. Дать оценку суммарного количества лейкоцитов периферической крови.

Количество лейкоцитов $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ — достаточный диагностический критерий *лейкемического лейкоза* даже при отсутствии в крови лейкозных бластов (хотя в этом случае, как правило, определяются характерные для хронических лейкозов изменения в крови и костном мозге).

Количество лейкоцитов $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ при отсутствии лейкозных бластов в крови, а также клинической симптоматики и других изменений периферической крови, характерных для хронических лейкозов, не является диагностическим критерием лейкоза. Требуется исследование костного мозга.

Количество лейкоцитов $> 9 \cdot 10^9/\text{л}$, но $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ при наличии в крови или костном мозге бластов и соответствующих показателей крови, характерных для лейкозов, указывает на *сублейкемический лейкоз*.

Количество лейкоцитов $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$ при наличии в крови бластов указывает на *лейкопенический лейкоз*.

Нормальное число лейкоцитов в крови с наличием лейкозных бластов — признак *алейкемического лейкоза*.

7. Дать оценку лейкоцитарной формулы («ядерной формулы» нейтрофилов) с целью установления типичных изменений при острых и хронических лейкозах:

– установить наличие лейкемического провала (*hiatus leukaemicus*), патогенетическая сущность которого состоит в утрате способности лейкозных бластов к дифференцировке при острых лейкозах. Высокое процентное содержание бластов (миелобластов), а также отсутствие созревающих форм нейтрофилов — миелоцитов, метамиелоцитов — наряду с незначительным процентным содержанием палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов называют *лейкемическим провалом*, характерным главным образом для вариантов острого миелобластного лейкоза. При острых лимфобластных лейкозах также имеет место высокий процент лимфобластов с отсутствием созревающих промежуточных форм — пролимфоцитов, что некоторые авторы относят к лейкемическому провалу;

– вычислить индекс ядерного сдвига (ИЯС) по формуле:

$$\text{ИЯС} = \frac{\% \text{ несегментноядерных нейтрофилов}}{\% \text{ сегментноядерных нейтрофилов}}.$$

ИЯС увеличен при ХМЛ.

– установить наличие лейкемического (до бластов, промиелоцитов) гиперрегенеративного сдвига лейкоцитарной формулы влево, являющегося гематологическим маркером ХМЛ. Принято следующее определение этого вида сдвига: наличие малого процента лейкозных бластов (< 20 %), промиелоцитов с достаточно высоким процентным содержанием атипичных опухолевых миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов на фоне выраженного лейкоцитоза и абсолютной нейтрофилии.

8. Дать оценку типичных нарушений лейкограммы при лейкозах:

– установить наличие базофильно-эозинофильной ассоциации (абсолютная базофилия + абсолютная эозинофилия), характерной для ХМЛ;

– установить наличие гранулоцитопении (абсолютной нейтропении) вплоть до агранулоцитоза, что характерно для острых лейкозов (ОМЛ и ОЛЛ);

– установить наличие значительно выраженного в течение длительного периода времени абсолютного лимфоцитоза ($> 10 \cdot 10^9/\text{л}$ лимфоцитов), что является ранним диагностическим критерием хронического лимфолейкоза даже при отсутствии в крови атипичных лимфобластов;

– установить наличие выраженного относительного ($> 20\%$) и абсолютного моноцитоза ($\geq 1 \cdot 10^9/\text{л}$), что может быть характерно для хронического миело-моноцитарного и моноцитарного лейкозов — вариантов миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазм, часто предшествующих ОМЛ;

– установить отсутствие базофилов, абсолютную эозинопению или отсутствие эозинофилов (анэозинофилию), часто выявляемые при ОМЛ.

9. Дать оценку суммарного содержания зрелоклеточных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов):

– установить наличие панцитопении (эритропения + лейкопения + тромбопения), часто характерной для острых лейкозов;

– установить наличие панцитоза (лейкоцитоз + эритроцитоз + тромбоцитоз), характерного для истинной полицитемии — хронического лейкоза из группы злокачественных миелопролиферативных неоплазм (болезнь Вакеса).

10. Оценить нарушения в системе эритроцитов:

– по данным содержания Эр/л, Нв/л, гематокрита (НСТ), процентного содержания ретикулоцитов и других эритроцитарных показателей установить наличие анемии и охарактеризовать ее по имеющимся критериям;

– ранняя, выраженная, прогрессирующая анемия, как правило, нормохромная, нормоцитарная, арегенераторная, тяжелой степени, метапластического генеза — диагностический признак острых лейкозов (ОМЛ, ОЛЛ), выявляемый на первых же этапах их диагностирования;

– нормохромная, нормоцитарная анемия легкой или средней степени тяжести, метапластического генеза, постепенно прогрессирующая в динамике заболевания, наблюдается при ХМЛ;

– аутоиммунная гемолитическая гипохромная анемия тяжелой степени выявляется на поздних этапах В-ХЛЛ;

– установить наличие абсолютного, эритропоэтиннезависимого эритроцитоза с значительным увеличением содержания гемоглобина (гиперхромемия), что является одним из определяющих диагностических критериев истинной полицитемии.

11. Дать количественную оценку содержания тромбоцитов:

– установить наличие тромбоцитопении и, соответственно, геморрагического синдрома, проявляющихся на начальных этапах диагностирования острых лейкозов;

– установить наличие тромбоцитемии, выявляемой при хронических злокачественных миелопролиферативных неоплазмах (ХМЛ, истинная полицитемия — болезнь Вакеза, эссенциальная тромбоцитемия).

12. Оценить прогностические критерии лейкозов. Неблагоприятные прогностические критерии:

– увеличение суммарного числа лейкоцитов крови до значений $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$;

– высокое содержание бластов (уровень бластов может достигать 99 %), требующее немедленного снижения массы опухолевых бластов цитостатической терапией;

– неблагоприятные варианты острых лейкозов: Т-клеточные варианты у детей; common-B-ОЛЛ и В-ОЛЛ у взрослых; монобластный, эритробластный, мегакариобластный лейкозы у детей и взрослых;

– неблагоприятные цитогенетические аномалии: t (9; 22), t (4; 11), t (8; 14) и t (1; 19) при ОЛЛ; моносомия 5q-, 7q-, 3q-; 11q23 (t (10; 11)), Ph' при ОМЛ у детей и взрослых;

– гиперэкспрессия белков, подавляющих апоптоз и стимулирующих клеточную пролиферацию: белков Bcl-2 при ХЛЛ; BCR-ABL при ОЛЛ и ОМЛ;

– гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, нейролейкемия, тромбоцитопения и анемия тяжелой степени при ХЛЛ и острых лейкозах — указывают на особую тяжесть состояния пациента и генерализацию опухолевого процесса.

На основании проведенного анализа гемограммы дать заключение:

1. Дать полную характеристику лейкоза: вид лейкоза по степени дифференцированности лейкозных клеток — *острый* или *хронический*; тип лейкоза по линии кроветворения — *лимфоидный* или *миелоидный*, соответствующий типу лейкозных бластов; подтип — вариант установленного типа острого лейкоза (если имеются дополнительные характеристики лейкозных бластов); по количеству лейкоцитов — лейкоз *лейкемический*, *сублейкемический*, *алейкемический* или *лейкопенический*; указать стадию лейкоза (для ХМЛ, В-ХЛЛ/лимфомы).

2. Обосновать диагностическую значимость выявленных нарушений в системе крови при лейкозе: в системе лейкоцитов — наличие/отсутствие *лейкемического провала*, наличие/отсутствие *базофильно-эозинофильной ассоциации*, наличие/отсутствие *гранулоцитопении*, *агранулоцитоза*, *панцитопении*; наличие/отсутствие *гиперрегенераторного лейкокемического сдвига лейкоцитарной формулы влево*; наличие/отсутствие *абсолютного лимфоцитоза* и др.; в системе эритроцитов — анемии различной степени тяжести *метапластического* или *аутоиммунного* генеза; в системе тромбоцитов — *тромбоцитоза*, *тромбоцитопении*, *тромбоцитемии*.

3. Указать прогноз с учетом имеющихся в гемограмме прогностических критериев оценки лейкоза.

4. Дать рекомендации необходимых лечебных мероприятий, исходя из патогенетической оценки состояния показателей периферической крови и костного мозга.

АНАЛИЗ ГЕМОГРАММ

Пример 1

Гемограмма	Вычисление и оценка отдельных показателей крови	Выявленные нарушения
RBC — $2,1 \cdot 10^{12}/л$ ↓ Hb — 60 г/л ↓ ЦП — 0,8 Ret — 0 % ↓ WBC — $120 \cdot 10^9/л$ ↑ Blast — 96 % → Neu: myelo — 0 % meta — 0 % band — 0 % segmentated — 4 % Baso — 0 % Eosin — 0 % Lymph — 0 % Mono — 0 % PLT — $40 \cdot 10^9/л$ ↓ ESR — 70 мм/ч ↑ (значительно увеличена)	Эритропения Анемия: тяжелой степени, нормохромная, арегенераторная Лейкемический лейкоз Острый лейкоз лейкоемический провал (высокий процент бластов, отсутствие миелоцитов) Отсутствие базофилов Анэозинофилия Отсутствие лимфоцитов и моноцитов Выраженная тромбоцитопения метапластического генеза	1. В системе эритроцитов: анемия нормохромная, арегенераторная, метапластическая, тяжелой степени. 2. В системе лейкоцитов: острый, миелобластный лейкоемический лейкоз. Отсутствие признаков дифференцировки в лимфоцитарном и моноцитарном ростках. 3. В системе тромбоцитов: выраженная тромбоцитопения

Цитохимическая характеристика бластов: реакция бластов на миелопероксидазу положительная (+++); соответствует типу лейкозных бластов — миелобластам.

Морфологическая характеристика бластов: во всех полях зрения крупные правильной округлой формы бласты с единичными азурофильными гранулами и палочками Ауэра в базофильной цитоплазме, отчетливыми ядрышками в нежно-сетчатом ядре; соответствует типу лейкозных бластов — миелобластам с созревaniem (M2).

Заключение. Данная гемограмма характерна для острого миелобластного с созреванием (M2) лейкоемического лейкоза. *Гематологические признаки лейкоза:* высокий процент бластов, лейкоемический провал — признаки высокой пролиферативной активности бластов и полной утраты ими дифференцировочного потенциала; анемия тяжелой степени, арегенераторная, метапластическая; выраженная тромбоцитопения; анэозинофилия; отсутствие лимфоцитов и моноцитов (противоопухолевых эффекторных клеток) — последствия метаплазии кроветворной ткани лейкозными бластами.

Прогноз крайне неблагоприятный, т. к. высокий процент бластов, лейкоемическая форма лейкоза свидетельствуют о стимуляции опухолевого роста.

Рекомендации: необходима эффективная терапия для уменьшения числа циркулирующих в крови лейкозных бластов.

Пример 2

Гемограмма	Вычисление и оценка отдельных показателей крови	Выявленные нарушения
RBC — $1,8 \cdot 10^{12}/л$ ↓ Hb — 60 г/л ЦП — 1 Ret — 0 % WBC — $7 \cdot 10^9/л$ Blast — 75 % → Neu 10 %: myelo — 0 % meta — 0 % band — 2 % segmentated — 8 % Baso — 0 % Eosin — 0 % Lymph — 10 % Mono — 5 % PLT — $20 \cdot 10^9/л$ ↓ ESR — 65 мм/ч ↑	Анемия тяжелой степени нормохромная, арегенераторная В пределах нормы Острый лейкоз Абсолютная нейтропения ($0,7 \cdot 10^9/л$), агранулоцитоз В пределах нормы Анэозинофилия Абсолютная лимфопения ($0,7 \cdot 10^9/л$) N ($0,35 \cdot 10^9/л$) Выраженная тромбоцитопения Значительно увеличена	1. В системе эритроцитов: анемия нормохромная, арегенераторная, метапластическая, тяжелой степени. 2. В системе лейкоцитов: острый алейкемический лейкоз, абсолютная нейтропения, миелотоксический агранулоцитоз, анэозинофилия, абсолютная лимфоцитопения. 3. В системе тромбоцитов: чрезвычайно выраженная тромбоцитопения

Цитохимия: высокое содержание неспецифической эстеразы, подавляемой фторидом натрия, негативная реакция на миелопероксидазу; соответствует типу лейкозных бластов — монобластам.

Морфологическая характеристика бластов: во всех полях зрения крупные (> 25 мкм) лейкозные бласты — атипичные монобласты с различной моноцитоподобной формой ядер, отчетливыми ядрышками; соответствует типу лейкозных бластов — монобластам (M5).

Иммунофенотип: CD13⁺, CD14⁺, CD11b⁺, антилизоцим⁺; соответствует типу лейкозных бластов — монобластам (M5).

Заключение. Гемограмма характерна для острого монобластного алейкемического лейкоза (M5). *Гематологические признаки лейкоза:* высокий процент лейкозных бластов (панцитопения), анемия тяжелой степени, арегенераторная, метапластическая; чрезвычайно выраженная тромбоцитопения; анэозинофилия; абсолютная нейтропения, миелотоксический агранулоцитоз, абсолютная лимфопения, что связано с метаплазией лейкозными монобластами эритроцитарного, тромбоцитарного, гранулоцитарного, лимфоцитарного ростков гемопоэза.

Прогноз крайне неблагоприятный: высокий процент лейкозных бластов; тяжелая костномозговая недостаточность (панцитопения, миелотоксический агранулоцитоз), чрезвычайно выраженная тромбоцитопения с опасностью профузных кровотечений.

Рекомендации: наряду с цитостатической противоопухолевой терапией необходима заместительная терапия для предотвращения тяжелых профузных кровотечений, инфекционных осложнений, гипоксических повреждений жизненно важных органов.

Пример 3

Гемограмма	Вычисление и оценка отдельных показателей крови	Выявленные нарушения
RBC — $1,8 \cdot 10^{12}/л$ ↓ Hb — 50 г/л ЦП — 0,8 Ret — 0 % Blast — 65 % → WBC — $8,7 \cdot 10^9/л$ Neu — 17 %: myelo — 0 % meta — 0 % band — 3 % segmentated — 14 % Baso — 0 % Eosin — 0 % Lymph — 17 % Mono — 1 % PLT — $20 \cdot 10^9/л$ ↓ ESR — 69 мм/ч ↑	Анемия тяжелой степени нормохромная, арегенераторная Острый лейкоз В пределах нормы Абсолютная нейтропения ($1,5 \cdot 10^9/л$) N Анэозинофилия N ($1,5 \cdot 10^9/л$) Абсолютная моноцитопения ($0,087 \cdot 10^9/л$) Выраженная тромбоцитопения Значительно увеличена	1. В системе эритроцитов: анемия нормохромная, арегенераторная, метапластическая, тяжелой степени. 2. В системе лейкоцитов: острый, алейкемический лейкоз; абсолютная нейтропения; анэозинофилия; абсолютная моноцитопения. 3. В системе тромбоцитов: выраженная тромбоцитопения

Цитохимия: положительная PAS-реакция в виде гранул характерна для лимфобластов.

Морфологическая характеристика бластов: мелкие лейкозные клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (скудной цитоплазмой), плотным хроматином и слабо визуализированным ядрышком — лимфобласты L1 морфологического типа.

Имунофенотип бластных клеток: HLA-DR⁺, CD34⁺, CD19⁺, CD22⁺, CD10⁺, CD13⁺, CD33⁺, Tdt⁺ — пре-B-клетка с коэкспрессией CD13⁺, CD33⁺; соответствует типу лейкозных бластов — пре-B-лимфобластам с коэкспрессией CD-антигенов нейтрофильной линии.

Цитогенетическая характеристика: t (1,19), в бластах выявляется филадельфийская хромосома (Ph' (9; 22) (q34; q11)); соответствует типу лейкозных бластов — пре-B-лимфобластам с наличием филадельфийской хромосомы.

Морфологическая, цитохимическая, цитогенетическая, иммунологическая характеристики бластных клеток соответствуют L1 морфологическому типу лейкозных лимфобластов с наличием филадельфийской хромосомы, с иммунофенотипом пре-B-лимфоцита с коэкспрессией миелоидных CD-антигенов.

Заключение. Данная гемограмма характерна для острого пре-B-ОЛЛ/лимфомы. Гематологические признаки лейкоза: высокий процент пре-B-лимфобластов; метапластическая анемия тяжелой степени; выраженная тромбоцитопения; абсолютная нейтропения; анэозинофилия; абсолютная моноцитопения — все это обусловлено высокой пролиферативной активностью лейкозных лимфобластов с метаплазией кроветворной ткани костного мозга.

Прогноз крайне неблагоприятный, т. к. наличие филадельфийской хромосомы, а также t (1; 19) — крайне неблагоприятные признаки, указывающие на устойчивость данного варианта ОЛЛ к химиотерапии; чрезвычайно выраженная тромбоцитопения опасна возможными профузными кровотечениями.

Рекомендации: противоопухолевую цитостатическую терапию необходимо сочетать с заместительной терапией для предотвращения опасных кровотечений и тяжелых осложнений анемии.

Пример 4

Гемограмма	Вычисление и оценка отдельных показателей крови	Выявленные нарушения
RBC — $7,5 \cdot 10^{12}/л$ ↑ ЦП — 0,7 Hb — 180 г/л ↑ Ret — 2 % HCT — 0,8 л/л (80 %) ↑↑ WBC — 15 ↑ Neu — 75 % myelo — 0 % meta — 5 % band — 10 % segmentated — 60 % Baso — 0 % Eosin — 7 % Lymph — 15 % Mono — 3 % PLT — $650 \cdot 10^9/л$ ↑ ESR — 1 мм/ч	Абсолютный первичный эритроцитоз Гипохромия Гиперхромемия Ретикулоцитоз Значительно увеличен Лейкоцитоз Абсолютная нейтрофилия ($11,25 \cdot 10^9/л$) с регенеративным сдвигом влево, ИЯС = 0,25 N Абсолютная эозинофилия ($1,05 \cdot 10^9/л$) N ($2,25 \cdot 10^9/л$) относительная лимфопения N ($0,45 \cdot 10^9/л$) Тромбоцитоз Панцитоз (эритроцитоз + лейкоцитоз + тромбоцитоз) Нижняя граница нормы	1. В системе эритроцитов: эритроцитоз абсолютный первичный; гипохромия; ретикулоцитоз; ↑ HCT — признак сгущения крови. 2. В системе лейкоцитов: лейкоцитоз; абсолютная эозинофилия; абсолютная нейтрофилия с регенеративным ядерным сдвигом влево. 3. В системе тромбоцитов: тромбоцитоз

В анамнезе: эритромелалгия (боли в дистальных фалангах пальцев), АД — 190/85 (артериальная гипертензия).

Заключение. Гемограмма характерна для истинной полицитемии, 2А стадии — миелопролиферативной неоплазмы (синонимы: эритремия, болезнь Вакеза). *Гематологические признаки лейкоза:* панцитоз (абсолютный первичный эритроцитоз, абсолютная нейтрофилия с регенеративным сдвигом влево, тромбоцитоз); панмиелоз — опухолевая гиперплазия трех ростков миелоидного кроветворения (эритроцитарного, гранулоцитарного, тромбоцитарного); признаки сгущения крови (↑ гематокрита, полицитемическая гиперволемиа, нижняя граница нормы ESR).

Прогноз определяется стадией процесса. 2А стадия истинной полицитемии относительно благоприятная, однако требующая срочной терапии.

Рекомендации: необходимы профилактика тромбозов, тромбоэмболий и коррекция артериальной гипертензии.

Пример 5

Гемограмма	Вычисление и оценка отдельных показателей крови	Выявленные нарушения
RBC — $3,4 \cdot 10^{12}/л$ ↓ Hb — 95 г/л ↓ ЦП — 0,83 WBC — $38 \cdot 10^9/л$ ↑ Pro — 3 % Neu — 78 % ↑ myelo — 7 % meta — 14 % band — 12 % segmentated — 45 % Baso — 4 % ↑ Eosin — 3 % ↑ Lymph — 10 % Mono — 2 % ↑ PLT — $480 \cdot 10^9/л$ ↑ ESR — 35 мм/ч	Анемия легкой степени (по RBC), средней степени тяжести (по Hb), нормохромная Лейкоцитоз Абсолютная нейтрофилия ($29,6 \cdot 10^9/л$) с лейкемическим (до промиелоцитов) гиперрегенераторным ядерным сдвигом влево ИЯС ~ 0,7, указывает на сдвиг влево Абсолютная базофилия ($1,52 \cdot 10^9/л$) Абсолютная эозинофилия ($1,14 \cdot 10^9/л$) Абсолютный лимфоцитоз ($3,8 \cdot 10^9/л$) Абсолютный моноцитоз ($0,76 \cdot 10^9/л$) Тромбоцитоз Выше нормы	1. В системе эритроцитов: нормохромная анемия легкой-средней степени тяжести, метапластическая. 2. В системе лейкоцитов: сублейкемический лейкоз; абсолютная нейтрофилия с гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево, абсолютная базофилия, абсолютная эозинофилия — базофильно-эозинофильная ассоциация; абсолютный лимфоцитоз; абсолютный моноцитоз. 3. В системе тромбоцитов: тромбоцитоз

Цитогенетическая характеристика лейкозных клеток: 95 % всех клеток крови содержат филадельфийскую хромосому (Ph' t (9; 22) (q34; q11)) BCR-ABL1 — маркер хронического миелоидного лейкоза.

Заключение. Данная гемограмма характерна для хронического, миелоидного BCR-ABL1-положительного, сублейкемического лейкоза, стадия хроническая. *Гематологические признаки лейкоза:* выраженный лейкоцитоз с отсутствием бластов (наличие промиелоцитов), базофильно-эозинофильная ассоциация, абсолютная нейтрофилия с лейкемическим гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево, абсолютный моноцитоз, тромбоцитоз, анемия средней степени тяжести, метапластическая; отсутствие бластов, невыраженный лейкоцитоз указывает на хроническую стадию ХМЛ.

Прогноз относительно благоприятный. Лечение ХМЛ в хронической стадии ингибиторами тирозинкиназы в 70 % случаях дает полную клинико-гематологическую ремиссию.

Рекомендации: необходимо проведение своевременной патогенетической противоопухолевой терапии, т. к. лечение ХМЛ в стадии акселерации не всегда эффективно.

Пример 6

Гемограмма	Вычисление и оценка отдельных показателей крови	Выявленные нарушения
RBC — $2,1 \cdot 10^{12}/л$ ↓ Hb — 61,1 г/л ЦП — 0,9 Blast — 10 % → Pro — 12 % WBC — $176,5 \cdot 10^9/л$ ↑ Neu — 51 % myelo — 16 % meta — 7 % band — 9 % segmentated — 19 % Baso — 20 % Eosin — 3 % Lymph — 3 % Mono — 1 % PLT — $93,6 \cdot 10^9/л$ ↓ ESR — 50 мм/ч	Анемия тяжелой степени (по Hb), нормохромная Хронический лейкоз Лейкемический лейкоз Абсолютная нейтрофилия ($90,02 \cdot 10^9/л$) с гиперрегенеративным лейкемическим ядерным сдвигом влево (до бластов) — гематологический признак хронического миелоидного лейкоза Абсолютная базофилия ($35,6 \cdot 10^9/л$) Абсолютная эозинофилия ($5,29 \cdot 10^9/л$) Относительная лимфоцитопения ($5,29 \cdot 10^9/л$) Относительная моноцитопения ($1,76 \cdot 10^9/л$) Тромбоцитопения Значительно увеличена	1. В системе эритроцитов: анемия тяжелой степени, нормохромная, нормобластическая, метапластическая. 2. В системе лейкоцитов: хронический лейкемический миелоидный лейкоз, абсолютная нейтрофилия, абсолютная базофилия, абсолютная эозинофилия — базофильно-эозинофильная ассоциация. 3. В системе тромбоцитов: тромбоцитопения

Цитогенетическая характеристика лейкозных клеток: 95,5 % клеток крови содержат Ph'-хромосому t (9; 22), (q34; q11) — цитогенетический маркер ХМЛ BCR-ABL1-положительного.

Заключение. Наличие цитогенетического маркера Ph'-хромосомы с BCR-ABL1 слитным геном указывает на то, что гемограмма характерна для хронического миелоидного BCR-ABL1-положительного лейкемического лейкоза в стадии акселерации. *Гематологические признаки лейкоза:* базофильно-эозинофильная ассоциация, абсолютная нейтрофилия с лейкемическим гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево, наличие Ph'-хромосомы в клетках крови, анемия тяжелой степени, метапластическая, тромбоцитопения, значительно увеличенная ESR.

Прогноз. Крайне неблагоприятные прогностические признаки ХМЛ: стадия акселерации; лейкемическая форма лейкоза, выраженный процент бластов (10 %), чрезвычайно выраженная базофилия, выраженная анемия, тромбоцитопения — все это результат высокой пролиферативной активности лейкемического клона с метаплазией эритроцитарного, тромбоцитарного ростков нормального гемопоэза.

Рекомендации. Необходима цитостатическая противоопухолевая терапия для уменьшения численности лейкозного клона на фоне заместительной терапии эритроцитарной и мегакариоцитарной линий с целью профилактики острых геморрагий и гипоксических поражений жизненно важных органов.

Пример 7

Гемограмма	Вычисление и оценка отдельных показателей крови	Выявленные нарушения
RBC — $1,8 \cdot 10^{12}/л$ ↓ Hb — 45 г/л ЦП — 0,7 Lymphoblast — 0,5 % Prolymphocyte — 0,5 % WBC — $430 \cdot 10^9/л$ ↑ Neu — 3 % myelo — 0 % meta — 0 % band — 1 % segmentated — 2 % Baso — 0,5 % Eosin — 0,5 % Lymph — 94,5 % Mono — 0,5 % PLT — $40 \cdot 10^9/л$ ↓ ESR — 72 мм/ч В мазке — тени Боткина–Гумпрехта	Анемия крайне тяжелой степени, гипохромная Хронический лимфолейкоз Лейкемический лейкоз Относительная нейтропения ($12,9 \cdot 10^9/л$), абсолютная нейтрофилия N Абсолютная эозинофилия ($2,1 \cdot 10^9/л$) Абсолютный лимфоцитоз ($406,35 \cdot 10^9/л$) Относительная моноцитопения ($2,1 \cdot 10^9/л$) Выраженная тромбоцитопения Значительно увеличена Тени Боткина–Гумпрехта — ядерный хроматин разрушенных лейкозных лимфоидных элементов при приготовлении мазка	1. В системе эритроцитов: анемия крайне тяжелой степени, гипохромная, нормобластическая, аутоиммунная гемолитическая (обусловлена аутоиммунным гемолизом эритроцитов). 2. В системе лейкоцитов: лейкемический лейкоз; абсолютный лимфоцитоз. 3. В системе тромбоцитов: выраженная тромбоцитопения (аутоиммунного генеза)

Клиническая симптоматика: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия.

Имунофенотип опухолевых лимфоцитов: CD19, CD20, CD5, CD23 — характерны для В-клеток при В-ХЛЛ/лимфоме.

Цитогенетическая характеристика: делеция 17p13 указывает на особую тяжесть состояния при ХЛЛ/лимфоме.

Морфологическая характеристика лейкозных клеток: малые лимфоциты с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, глыбчатой структурой хроматина, отсутствием нуклеолей, узким ободком слабо базофильной цитоплазмы; большое количество «голых» ядер (плазмореक्सис) характерно для опухолевых лимфоцитов при ХЛЛ/лимфоме из малых лимфоцитов. В окрашенных мазках крови — тени Боткина–Гумпрехта–Клейна (свидетельствуют о дефектности клеточных мембран опухолевых лимфоцитов), наличие которых характерно для ХЛЛ.

Проба Кумбса на наличие аутоантител в крови положительная.

Заключение. Гемограмма характерна для хронического В-клеточного лимфоцитарного лейкемического лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, развернутая стадия, 4-я стадия по К. Rai. На это указывают лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, чрезвычайно выраженное снижение содержания гемоглобина (45 г/л — анемия крайне тяжелой степени, аутоиммунная гемолитическая), выраженная тромбоцитопения ($70 \cdot 10^9/л$ аутоиммунного генеза); чрезмерно выраженный абсолютный лимфоцитоз (усиленная репликация клеток лимфоидного лейкозного клона) при лейкемическом лейкозе с единичными лимфобластами и пролимфоцитами, морфологическая и иммунофенотипическая характеристики опухолевых лимфоцитов.

Прогноз. Крайне неблагоприятные прогностические признаки ХЛЛ/лимфомы: 4-я стадия по К. Rai, выраженная аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения; делеция 17p13; лейкемическая форма лейкоза.

Рекомендации. Необходимы эффективная терапия для уменьшения числа циркулирующих в крови лейкозных клеток, профилактика/лечение бактериальных и вирусных инфекций, заместительная терапия в связи с тяжелой формой анемии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues* / S. H. Swerdlow [et al.]. Lyon : IARC, 2008. 439 p.
2. *Патологическая физиология* : учеб. / Ф. И. Висмонт [и др.] ; под ред. Ф. И. Висмонта. Минск : Вышэйшая школа, 2016. 640 с.
3. *Литвицкий, П. Ф.* Патологическая физиология : учеб. / П. Ф. Литвицкий. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 808 с.
4. *Зайчик, А. Ш.* Основы онкологии и гематологии : учеб. для студентов медицинских вузов : в 3 т. / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2005. Т. 3, Кн. 1. 507 с.
5. *Гематология* : нац. руководство / под ред. О. А. Рукавицина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.
6. *Руководство по гематологии* : в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. Москва : Медицина, 2003. Т. 2. 280 с.
7. *Редкие гематологические болезни и синдромы* / под ред. М. А. Волковой. Москва : Практическая медицина, 2011. 384 с.
8. *Педиатрия* : нац. руководство : в 2 т. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. 1024 с. (Серия «Национальные руководства»).
9. *Гематология* : руководство для врачей / под ред. Н. Н. Мамаева. 2-е изд., доп. и испр. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2011. 615 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Гемобластозы. Определение понятия. Типовые формы. Основные нозологические группы.....	4
Этиология, патогенез, определение понятия, классификация лейкозов	10
Острые лейкозы. Общая характеристика	16
Острые миелоидные лейкозы	17
Миелопролиферативные неоплазмы.....	24
Острые лимфобластные лейкозы/лимфомы.....	29
Хронические лимфоцитарные лейкозы/лимфомы	33
Принципы лечения лейкозов	37
Алгоритм патофизиологического анализа гемограмм при лейкозах	39
Анализ гемограмм.....	44
Список использованной литературы	51