

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

**Кафедра внутренних болезней №1
с курсами эндокринологии и гематологии**

Авторы:

Е.Г. Малаева – заведующий кафедрой, кандидат медицинских наук, доцент;
С. А. Ходулева – доцент кафедры, кандидат медицинских наук;
Е. В. – доцент кафедры, кандидат медицинских наук;
А. Н. Цырульникова – старший преподаватель кафедры;
З. В. Грекова – старший преподаватель кафедры;
Т. В. Алейникова – старший преподаватель кафедры;
О. А. Ярмоленко – старший преподаватель кафедры;
О. Б. Ходунов – ассистент кафедры;
И. Л. Мамченко – ассистент кафедры;
Е. М. Жандарова – ассистент кафедры;
Т. А. Курман – ассистент кафедры.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для проведения практического занятия
со студентами 4 курса медико-диагностического факультета и ФИС
по дисциплине «Внутренние болезни» (гематология)
**Тема: «Общая характеристика гемобластозов. Острые и хронические
лейкозы»**

Время: 6 часов

Утверждено на заседании кафедры 28.06.2023
(протокол № 12 от 28.06.23)

Введение. Онкогематологические заболевания (гемобластозы) представляют собой группу неоплазий, возникающих из кроветворной и лимфоидной ткани. Общая заболеваемость гемобластозами составляет 25-30 на 100 000. По распространенности гемобластозы занимают 4-е место у мужчин (после рака легких, простаты и колоректальной зоны) и 3-е место у женщин (после рака молочной железы и колоректального рака). Инициальные клинические проявления гемобластоза могут носить не специфический характер и ограничиваться только симптомами опухолевой интоксикации или иметь асимптомное течение. Врач любой специальности должен уметь заподозрить гемобластоз при первых клинических признаках и дифференцировать реактивные и первичные изменения со стороны периферической крови. Знание клинических проявлений и диагностических критериев острых и хронических лейкозов необходима врачу любой специальности.

Цель занятия: изучить распространенность, клинические проявления, основные диагностические критерии и принципы терапии острых и хронических лейкозов.

Задачи занятия.

Студент должен знать:

1. Общую характеристику гемобластозов: распространенность в различных возрастных группах, классификация, основы этиологии и патогенеза, клинические синдромы, методы диагностики и терапии.
2. Диагностические критерии и принципы терапии острых и хронических лейкозов.

Студент должен уметь:

1. Поставить предварительный диагноз гемобластоза.
2. Составить программу обследования пациента для уточнения диагноза заболевания крови.
3. Обосновать диагноз острого и хронического лейкоза.
4. Составить план лечения в зависимости от варианта гемобластоза.

Требования к исходному уровню знаний и контрольные вопросы из смежных дисциплин.

- Из курса фармакологии – фармакокинетику цитостатиков, глюкокортикостероидов, антибиотиков, антиагрегантов, антикоагулянтов.
- Из курса пропедевтики внутренних болезней – симптомы и методы обследования при заболеваниях системы крови.
- Из курса нормальной физиологии - современную схему гемопоэза и факторы, регулирующие его, нормальные показатели периферической крови и костного мозга (по данным миелограммы) в различных возрастных группах, строение и функции гемоглобина, виды гемоглобинов, строение и функции селезенки.
- Из курса патологической физиологии – патофизиологию красной крови.

Основные учебные вопросы:

1. Гемобластозы: классификация и общая характеристика.
2. Острые лейкозы (ОЛ): определение, распространенность различных вариантов (лимфобластный/миелобластный ОЛ) у детей и взрослых, классификация (FAB, ВОЗ), клиническое течение и стадии заболевания. Лабораторная диагностика и основные диагностические критерии. Принципы и этапы терапии.
3. Хронический миелолейкоз (ХМЛ): клинические проявления и стадии, лабораторная диагностика (миелограмма, трепанобиопсия, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования), принципы терапии.
4. Истинная полицитемия (ИП): основные диагностические критерии и принципы терапии.

5. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ): клинические проявления и стадии, основные диагностические критерии, принципы терапии.

Контрольные вопросы к теме занятия:

1. Гемобластозы: определение, классификация, основные этиологические факторы, механизмы патогенеза.
2. Определение и распространенность ОЛ у детей и у взрослых.
3. Классификация ОЛ.
4. Клинические проявления ОЛ и стадии заболевания.
5. Изменения в общем анализе крови при ОЛ.
6. Методы исследования при гемобластозах (на примере ОЛ).
7. Диагностические критерии ОЛ.
8. Принципы и этапы терапии ОЛ. Прогноз.
9. Роль ТГСК и таргетной терапии в лечении ОЛ.
10. ХМЛ: определение, особенности патогенеза, клинические проявления и стадии.
11. Изменения со стороны периферической крови при ХМЛ.
12. Основные диагностические критерии ХМЛ.
13. Принципы терапии ХМЛ (ингибиторы тирозинкиназы, ТГСК), прогноз.
14. Истинная полицитемия: определение, клинические проявления и стадии.
15. Диагностические критерии ИП.
16. Принципы терапии ИП.
17. ХЛЛ: определение, особенности этиологии и патогенеза, клинические проявления и стадии ХЛЛ.
18. Диагностические критерии ХЛЛ.
19. Принципы терапии ХЛЛ. Прогноз.

Задания для самостоятельной работы студентов

Задание 1. Осмотреть пациента с гемобластозом, провести анализ истории болезни, амбулаторной карты. Для этого:

- тщательно собрать анамнез заболевания, обратить внимание на связь заболевания с предшествующими, характер жалоб в дебюте заболевания;
- выделить клинические синдромы (синдром опухолевой интоксикации, анемический, геморрагический, гиперпластический, синдром инфекционных осложнений);
- по имеющимся данным лабораторных исследований определить характер изменений;
- составить план обследования пациента для уточнения диагноза гемобластоза;
- определить лечебную тактику.

Задание 2. Провести анализ истории болезни стационарного пациента. Для этого:

- проанализировать правильность предварительного и окончательного клинического диагноза;
- оценить объем и адекватность предложенного обследования и внести свои коррективы.

Задание 3. Составить алгоритм распознавания заболевания по предложенной схеме:

Этапы диагностики	Признаки болезни, теоретически возможные при данном заболевании	Признаки болезни, выявленные у данного пациента
Жалобы Анамнез жизни Объективный осмотр Лабораторные исследования Инструментальные		

Задание 4. Составить алгоритм дифференциальной диагностики лейкомоидных реакций.

Задание 5. Работа с учебными пособиями по данной теме – методическими рекомендациями, набором учебных таблиц и схем, иллюстрирующих тему.

Задание 6. Решение ситуационных задач по теме.

Практические навыки:

- методика проведения физикального осмотра пациента;
- клиническая интерпретация показателей общего анализа крови;
- техника проведения костномозговой пункции, трепанобиопсии, люмбальной пункции;
- интерпретация миелограммы;
- определение группы крови и резус-фактора;
- проведение проб на совместимость при гемотрансфузионной терапии.

Задания для самостоятельной работы и темы УИРС:

1. Гемопоз: классы гемопоэтических клеток, их характеристика и функции, регуляция гемопоза.
2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: общие подходы, виды, подбор доноров, лабораторный контроль.
3. Молекулярные основы развития онкогематологических заболеваний.
4. Миелодиспластический синдром.
5. Эссенциальная тромбоцитемия.
6. Первичный миелофиброз.
7. Множественная миелома.
8. Болезнь Вальденстрема.
9. Классификация и механизмы действия цитостатиков.
10. Основные аспекты таргетной терапии и ее применение в гематологии.

Учебный материал.

1. Гемобластозы (haemoblastosis; греч. haima-кровь + blastos -росток, зародыш) (гематологические неоплазии или новообразования) – опухоли кроветворной ткани и лимфатических органов, возникающие в результате мутации клетки-предшественницы гемопоза. Субстрат опухоли при гемобластозах представлен клоном (потомством) мутировавшей клетки. В зависимости от первичной локализации опухоли гемобластозы принято делить на две большие группы: *лейкозы* – системные поражения с первичной локализацией злокачественного процесса в КМ и *лимфомы* - регионарные поражения, характеризующиеся первоначально внекостномозговой опухолью (рис. 1).



Рисунок 1. Классификация гемобластозов

В зависимости от гистогенеза гемобластозы классифицируют на миелопролиферативные заболевания и лимфопрлиферативные заболевания (В- и Т-клеточные). Опухоли системы В-лимфоцитов, секретирующие моноклоновые Ig (парапротеины), объединяют под названием *парапротеинемические гемобластозы*. Лейкозы подразделяют на острые и хронические. Группу *острых лейкозов* объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют незрелые гемопоэтические клетки (бласты). Наименование варианта острого лейкоза происходит от названий нормальных предшественников опухолевых клеток: острый миелобластный, лимфобластный, эритробластный лейкозы и т.д. При *хронических лейкозах* субстрат опухоли представлен морфологически зрелыми клетками: лимфоцитами при лимфолейкозе, эритроцитами при эритремии, нейтрофильными гранулоцитами при хроническом миелолейкозе и т.д.

Суммарная частота гемобластозов составляет 25–30 случаев на 100 тыс. населения в год (~22,6 на 100 тыс. мужского населения и ~ 15,2 на 100 тыс. женского населения). При этом у мужчин лейкозы занимают 4-е место по распространенности после злокачественных опухолей легких, предстательной железы и колоректального отдела ЖКТ, а у женщин – 3-е место после опухолей молочной железы и колоректального отдела ЖКТ. Все гемобластозы, за исключением острого лимфобластного лейкоза/лимфобластной лимфомы и лимфомы Беркитта, значительно чаще возникают у взрослых. Некоторые нозологические формы (хронический лимфолейкоз, множественная миелома, идиопатический миелофиброз) практически всегда развиваются только в пожилом возрасте.

В качестве возможных *этиологических факторов* в развитии гемобластозов рассматривают: 1) ионизирующую радиацию; 2) химические мутагены; 3) некоторые генетически наследуемые заболевания; 4) вирусы. Под влиянием вышеперечисленных этиологических факторов происходит мутация клетки-предшественницы гемопоэза на уровне генов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток. К таким генам относятся протоонкогены и антионкогены. В физиологических условиях эти гены контролируют нормальный клеточный рост, метаболизм и ответ на митогенные стимулы. Известно около 100 протоонкогенов. Большинство из них кодирует протеинкиназы, участвующие в передаче сигнала для пролиферации или дифференцировки клетки от ее мембраны к ядру (тирозин-, серин-, треонинкиназы). В результате соматической мутации или транспозиции протоонкогены превращаются в онкогены. Активация онкогенов и/или инактивация антионкогенов приводят к нарушению баланса между пролиферацией и дифференцировкой клетки и служит основой ее злокачественной трансформации. Для инициации опухолевого роста, как правило,

необходима активация двух и более онкогенов в сочетании с нарушением функции антионкогенов. Определенное значение в патогенезе гемобластозов имеет также снижение способности клеток к апоптозу. Апоптоз (запрограммированная клеточная смерть) необходим для удаления из организма старых и поврежденных клеток, и является важным механизмом поддержания нормального клеточного баланса. При гемобластазах наблюдаются нарушения на уровне основных регуляторов апоптоза, таких как рецепторно-лигандная система CD95/FasL и антионкоген p53. В результате ускоренной пролиферации опухолевых клеток и утраты способности к апоптозу происходит накопление клона идентичных опухолевых клеток.

2. Острый лейкоз (ОЛ) – клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся замещением нормального КМ незрелыми гемопоэтическими клетками (бластами) без дальнейшей их дифференцировки в нормальные зрелые клетки крови. На долю ОЛ приходится около 3% среди всех злокачественных опухолей человека и приблизительно 30% среди всех гемобластозов. Заболеваемость ОЛ составляет от 3 до 5 случаев на 100000 человек в год. В детском возрасте в 80 – 90% случаев диагностируется лимфобластный вариант ОЛ. У взрослых соотношение миелобластных и лимфобластных ОЛ в среднем составляет 6:1. ОЛ представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которые различаются по морфологическим особенностям клеток, составляющих лейкоэмический клон, клинической манифестации, ответу на терапию и прогнозу.

В 1976 году на основе морфологической и цитохимической характеристики бластных клеток Франко-Американо-Британской рабочей группой гематологов была разработана FAB-классификация ОЛ (дополнена в 1981, 1985, 1987 и 1991 годах), в которой выделены две группы ОЛ: острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ) или миелобластные лейкозы (ОМЛ) и острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ). Данная классификация до сих пор остается наиболее используемой в клинической практике для верификации основных форм ОНЛЛ (таблица 1).

Таблица 1 – FAB классификация ОНЛЛ (1976, 1991)

Вариант ОНЛЛ	Морфологические критерии (по данным миелограммы)
M0 Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой	≥ 30% миелобластов без гранул Палочки Ауэра (-)*
M1 Острый миелобластный лейкоз без созревания	≥ 30% миелобластов с отсутствием или скудными гранулами, <10% созревающих гранулоцитарных клеток. Палочки Ауэра (±).
M2 Острый миелобластный лейкоз с созреванием	≥30% миелобластов с гранулами, ≥10% промиелоцитов или созревающих гранулоцитарных клеток, < 20% моноцитов. Палочки Ауэра (+).
M3 Острый промиелоцитарный лейкоз	≥30% миелобластов и промиелоцитов, <10% созревающих гранулоцитарных клеток. Палочки Ауэра (++).
M4 Острый миеломоноцитарный лейкоз	≥30% миелобластов, монобластов, промиелоцитов, > 20% моноцитарных клеток. Палочки Ауэра (±).
M5a Острый монобластный лейкоз без дифференцировки	> 80% крупных монобластов с выраженной цитоплазмой. Палочки Ауэра (-).
M5b Острый монобластный лейкоз с дифференцировкой	> 80% моноцитарных клеток с преобладанием промоноцитов и моноцитов. Палочки Ауэра (±).
M6 Острая эритролейкемия	миелобласты > 30%, эритроидные предшественники с мегалобластами > 50%. Палочки Ауэра (+) в эритроидных предшественниках.
M7 Острый мегакариобластный лейкоз	бласты с «лимфоидной» морфологией и отшнуровкой цитоплазмы, мегакариобласты > 30%, диспластические мегакариоциты. Палочки Ауэра (-)

Примечание: *палочки Ауэра – единичные азурофильные образования удлиненной формы в цитоплазме лейкозных миелобластов (цветная вклейка 6-В)

Вариант ОЛЛ дифференцируют в соответствии с классификацией

Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозиев (European Group for the Immunological characterisation of Leukemias, EGIL) (табл. 2).

Таблица 2 - Иммунологическая классификация ОЛЛ (EGIL, 1995)

ОЛЛ <u>T-линии</u> : CD3 ⁺ цитоплазматический или мембранный; большинство случаев: TdT ⁺ , HLA-DR ⁻ , CD34 ⁻ , но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации	
Про-Т-ОЛЛ (Т I)	CD7
Пре-Т-ОЛЛ (Т II)	CD2 и/или CD5 и/или CD8
кортикальный Т-ОЛЛ (Т III)	CD1a ⁺
зрелый Т-ОЛЛ (Т IV)	CD3 ⁺ мембранный(s), CD1a ⁻
ОЛЛ <u>B-линии</u> : CD19 ⁺ и/или CD79a ⁺ и/или CD22 ⁺ цитоплазматический; экспрессия не менее чем двух из трёх пан-В-клеточных маркеров; большинство случаев TdT ⁺ и HLA-DR ⁺ , зрелый В-ОЛЛ - TdT ⁻	
Про-В-ОЛЛ (В I)	Нет экспрессии других маркеров
Common-ОЛЛ (В II)	CD10 ⁺
Пре-В-ОЛЛ (В III)	цитоплазматический IgM ⁺
Зрелый В-ОЛЛ (В IV)	Цитоплазматический (су) Ig или sIg (каппа ⁺ или лямбда ⁺ -цепи)

В 1999 году международной группой экспертов была создана новая классификация ВОЗ (дополнена в 2008 году), согласно которой варианты ОЛ дифференцируются с учетом их генотипа, иммунофенотипа и возникновения после предшествующей химиорадиотерапии (табл. 3).

Таблица 3. Классификация острых лейкозов, рекомендуемая ВОЗ (2008)

Острые миелобластные лейкозы	
<i>ОМЛ, ассоциированный со стабильно выявляемыми транслокациями/мутациями</i>	ОМЛ с t(8;21) - RUNX1-RUNX1T1 или AML1/ETO ОМЛ с inv(16) – BFBF/МУН11 и варианты Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17) – PML/RARA и варианты ОМЛ с t(9;11); (MLLT3-MLL) ОМЛ с t(6;9); DEK-NUP214 ОМЛ с inv(3); RPN1-EV11 или t(3;3) ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22); RBM15-MKL1 ОМЛ с мутантным геном NPM1 ОМЛ с мутантным геном СЕВРА
<i>ОМЛ с признаками миелодисплазии.</i>	
<i>Вторичный ОМЛ (после предшествующей химиотерапии).</i>	
<i>ОМЛ без специфических особенностей.</i>	ОМЛ с минимальной дифференцировкой (M0) ОМЛ без признаков созревания (M1) ОМЛ с признаками созревания (M2) Острый миеломонобластный лейкоз (M4) Острый монобластный и моноцитарный лейкоз (M5) Острый эритроидный лейкоз (M6) Острый мегакариобластный лейкоз (M7) Острый базофильный лейкоз Острый панмиелоз с миелофиброзом
<i>Миелоидная саркома.</i>	
<i>Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна.</i>	Транзиторный аномальный миелопоз Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна

Острые лейкозы неопределенной линии
Острый недифференцированный лейкоз ОЛ со смешанным фенотипом, BCR/ABL- позитивный; ОЛ со смешанным фенотипом и t(11q23), реаранжировкой MLL; ОЛ со смешанным фенотипом В/миелоидный (В/Ми), неспецифицированный иным образом; ОЛ со смешанным фенотипом Т/миелоидный (Т/Ми), неспецифицированный иным образом; Другие редкие ОЛ со смешанным фенотипом.
Неоплазии из клеток – предшественниц Т- и В- лимфоцитов (острые лимфобластные лейкозы/лимфомы).
В-лимфобластный лейкоз/лимфома; В-лимфобластный лейкоз/лимфома со специфическими генетическими абберациями (BCR/ABL, MLL, t(12;21), t(5;14), t(1;19), гипердиплоидия); Т- лимфобластный лейкоз/лимфома.

Клиническая картина различных вариантов ОЛ довольно схожа и складывается из пяти основных синдромов: *опухолевой интоксикации, гиперпластического, геморрагического, анемического и синдрома инфекционных осложнений.*

Синдром опухолевой интоксикации возникает в результате опухолевого распада и продукции бластными клетками провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1 и др.) и имеет следующие проявления: выраженная слабость, повышенная утомляемость, лихорадка или длительный субфебрилитет не уточненного генеза, патологическая потеря массы тела (более 10% от веса за последние 6 месяцев), выраженная ночная потливость, оссалгии и миалгии.

Гиперпластический синдром обусловлен инфильтрацией различных органов и тканей бластными клетками. Проявляется генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, гиперплазией десен, инфильтрацией кожи в виде лейкомидов. Реже отмечается инфильтрация легких, кишечника, миокарда, почек. Одним из экстрамедулярных проявлений гиперпластического синдрома ОЛ является *нейролейкемия*. Возникновение нейролейкемии обусловлено инфильтрацией лейкозными клетками оболочек головного и спинного мозга, черепно-мозговых нервов или вещества головного мозга. Клинически характеризуется менингеальным и гипертензивным синдромами: головная боль, рвота, вялость, сонливость. Выявляется отек дисков зрительных нервов, может быть нистагм, косоглазие, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, очаговая симптоматика. У половины пациентов нейролейкемия диагностируется только при цитологическом исследовании ликвора (характерен лимфоцитарный плеоцитоз), компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Наиболее часто нейролейкемия возникает при ОЛЛ (25% случаев), реже при ОНЛЛ (5% случаев), преимущественно при М4 и М5 вариантах.

Геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов на коже и повышенной кровоточивости встречается у половины пациентов с ОЛ и имеет место, как правило, на фоне снижения числа тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Наиболее опасны и выражены геморрагические осложнения при остром промиелоцитарном лейкозе (М3), что обусловлено высокой частотой развития ДВС-синдрома.

Угнетение красного ростка гемопоэза приводит к развитию *анемического синдрома*, который может начаться за несколько недель до постановки диагноза с повышенной слабости, утомляемости, признаков сердечно-сосудистой недостаточности.

Примерно в 20% случаев ОЛ дебютирует с *инфекционного синдрома*, характеризующегося рецидивирующими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, кожи, перианальной области, промежности. Инфекции могут быть различной природы (бактериальные, грибковые, вирусные); носить системный или локальный характер. Сочетание инфекционных осложнений с выраженным лейкоцитозом или лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией, анемией должны навести врача на мысль о гематологическом заболевании.

В течении ОЛ выделяют несколько клинических стадий или периодов:

1. *Начальная (латентная) стадия* охватывает промежуток времени от возникновения мутации клетки-предшественницы гемопоэза до появления клинической симптоматики ОЛ. Длительность этой стадии варьирует от нескольких недель до 6 мес.
2. *Стадия развернутых клинических проявлений (период разгара)* соответствует первой атаке заболевания, констатируется в момент первичной диагностики ОЛ и длится до получения эффекта от проводимого лечения.
3. *Стадия ремиссии* — это ослабление проявлений лейкомоидного процесса, индуцируемое цитостатической терапией. Ремиссия оценивается по показателям периферической крови и КМ, клинической симптоматике (клинико-гематологическая ремиссия) и по данным молекулярно-генетических исследований (молекулярная ремиссия).
4. *Выздоровление* — сохранение полной клинико-гематологической и, что наиболее важно, молекулярно-генетической ремиссии в течение 5 лет и более.
5. *Терминальная стадия* констатируется при неэффективности многочисленных курсов химиотерапии, при неуклонной прогрессии опухолевого роста и развитии полиорганной недостаточности.
6. *Рецидив* — возврат лейкозного процесса. Диагностируется при обнаружении в пунктате КМ более 5% бластных клеток или при внекостномозговой лейкоэмической инфильтрации. Рецидив считается ранним, если он возник в течение первых 6 месяцев ремиссии, поздним — после 2 лет ремиссии и обычным — в течение более 6 месяцев после достижения ремиссии. Если рецидив ОЛ наступил после первой ремиссии, говорят о первом рецидиве заболевания (рецидив I), если после второй ремиссии, говорят о втором рецидиве (рецидив II) и так далее.

В зависимости от локализации рецидивы подразделяют на костномозговые, внекостномозговые и комбинированные.

Изолированные *костномозговые рецидивы* составляют до 80% случаев от числа всех рецидивов.

Изолированные *внекостномозговые (экстрамедуллярные) рецидивы* в 5-11% случаев локализуются в ЦНС, в 3-7% — в тестикулах. Другие экстрамедуллярные поражения встречаются крайне редко и составляют менее 2,5%. Так, описаны случаи редких рецидивов ОЛЛ с отсутствием бластных клеток в КМ и ликворе: рецидив ОЛЛ в плевральной полости; в костях таза; орбите; в виде параспинального опухолевого образования, сдавливающего плечевое нервное сплетение; яичниках; матке; молочной железе; кожных покровах; в почке.

Комбинированные рецидивы с поражением КМ и ЦНС и/или яичек встречаются редко и преимущественно при ОЛЛ.

Лабораторная диагностика острых лейкозов.

Картина периферической крови

- Анемия нормо- или макроцитарная (реже), нормохромная, гипорегенераторная. Степень тяжести анемии варьирует от легкой до тяжелой, со снижением уровня гемоглобина иногда менее 50 г/л.
- В большинстве случаев (50 – 79%) наблюдается *лейкоцитоз* разной степени: $10\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$. В формуле крови – резкий сдвиг влево до бластных клеток, присутствуют зрелые клетки при отсутствии созревающих элементов («лейкемоидное зияние»). Бластные клетки хорошо видны только в тонких мазках, характеризуются полиморфизмом, атипией (уродливая форма ядер, отсутствие и увеличение ядрышек, наличие зернистости, вакуолизация). Наличие азурофильной зернистости и палочек Ауэра в клетках присуще для миелобластов. В 30-50% случаев количество лейкоцитов в норме или снижено, бласты в формуле отсутствуют или единичные.
- Тромбоцитопения различной степени, особенно характерна для острого промиелоцитарного лейкоза (М3). В 1 – 2% случаев при ОМЛ наблюдается тромбоцитоз.

- Ретикулоциты, как правило, снижены.
- СОЭ увеличена.

Необходимо отметить, что перечисленные выше изменения показателей гемограммы могут встречаться в абсолютно любом сочетании. Приблизительно в 6% случаев инициальные проявления ОЛЛ в детском возрасте по данным анализа периферической крови характеризуются исключительно лимфоцитозом. Поэтому, при наличии клинических симптомов, характерных для ОЛ, даже при нормальном анализе периферической крови, следует заподозрить и исключить ОЛ путем исследования костномозгового пунктата.

Картина костного мозга

Для установления диагноза «острый лейкоз» исследование КМ является строго обязательным. Отмечается тотальная или субтотальная бластная инфильтрация КМ. Международный порог диагностики ОЛ – более 20% бластов в КМ (ВОЗ, 2008).

Цитохимические исследования позволяют характеризовать линейную направленность дифференцировки лейкозных клеток и определить её степень. Наиболее часто используются следующие реакции: 1) выявление миелопероксидазы и/или липидов в реакции с суданом черным; 2) исследование активности неспецифических эстераз — альфа-нафтилацетатэстераза и/или альфа-нафтилбутиратэстераза с оценкой чувствительности к ингибированию фторидом натрия; 3) PAS-реакция на гликоген; 4) выявление кислой фосфатазы.

Положительная реакция бластов на миелопероксидазу и липиды свидетельствует об их принадлежности к миелоидной линии дифференцировки, PAS-реакция при этом носит диффузный характер. При ОЛЛ у всех типов лимфобластов реакции на липиды, миелопероксидазу, неспецифическую эстеразу являются отрицательными, PAS-реакция положительна с гранулярным типом окрашивания. Выявление неспецифической эстеразы (чувствительной к фториду натрия) указывает на моноцитарную природу лейкозных клеток. Определение кислой фосфатазы может указывать на Т-клеточный ОЛЛ (90% случаев) или на М3-вариант ОМЛ.

Имунофенотипирование клеток КМ. Имунофенотипическая диагностика ОЛ базируется на выявлении экспрессии бластными клетками линейно-специфичных и стадийно-специфичных маркеров (кластеров дифференцировки), по совокупности которых можно установить линейное происхождение и степень дифференцировки лейкозного клона (см. табл.2).

Цитогенетические исследования выявляют аномалии кариотипа (числовые и структурные) примерно у 60 – 80% больных ОЛ. Наличие тех или иных генетических aberrаций влияет на течение и прогноз различных вариантов ОЛ.

Молекулярно-генетические исследования являются обязательными и используются для идентификации ключевых генов, вовлеченных в патогенез ОЛ, а также рассматриваются как основные методы верификации полного выздоровления и контроля за течением минимальной остаточной болезни (МОБ). Выявление генетических мутаций позволяет уточнить вариант ОЛ в соответствии с классификацией ВОЗ и оценить прогноз течения заболевания.

Люмбальная пункция. Проведение диагностической люмбальной пункции необходимо при инициальной диагностике ОЛЛ с целью исключения нейролейкемии. При нейролейкемии в цереброспинальной жидкости наблюдается вариабельный лимфоцитарный плеоцитоз (обычно от 100 до $300 \times 10^6/\text{л}$) и определяются бластные клетки в количестве более $5 \times 10^6/\text{л}$ (5 и более в 1 мм^3).

Основные направления терапии ОЛ:

- программная полихимиотерапия (ПХТ);
- лечение и профилактика нейролейкемии;
- аллогенная ТГСК;
- вспомогательная (сопроводительная) терапия.

Основополагающим в лечении ОЛ является применение программной цитостатической терапии. Лечение всех вариантов ОЛ проводится с обязательным соблюдением следующих этапов: индукция ремиссии, консолидация ремиссии и поддерживающая терапия.

Лечение ОЛЛ и ОНЛЛ проводится по принципиально различным схемам ПХТ с учетом чувствительности бластных клеток. Общая длительность программной цитостатической терапии ОЛ составляет 2-2,5 года.

Основными препаратами, используемыми для лечения всех вариантов ОНЛЛ, являются цитозин-арабинозид (цитарабин, цитозар) в комбинации с антрациклинами (рубомидин, адрибластин, идарубицин, митоксантрон). Базисная схема — курс «7+3» и «5+2»: цитарабин 100-200 мг/м²/день x 7 (5) дней продолжительная инфузия (или ч/з 12ч) + антрациклин болюсно x 3 (2) дня (даунорубицин 45-60 мг/м² или идарубицин 10-12 мг/м² или митоксантрон 10-12 мг/м²). В фазе индукции до достижения ремиссии проводится 1-2 курса. В фазе консолидации проводится 3-4 курса терапии цитозин-арабинозидом в высоких дозах (HiDAC) – цитарабин 3 г/м² в/венно 2 раза в сутки 1,3,5,7 дни, проводимые через две недели после восстановления показателей периферической крови. В качестве консолидирующей терапии можно проводить несколько курсов «5+2».

При остром промиелоцитарном лейкозе к базисным схемам химиотерапии добавляется таргетный препарат - производное цис-ретиноевой кислоты – АТРА (весаноид). При ОМЛ с мутацией – FLT3-ингибиторы тирозинкиназы (гливек, нилотиниб).

Основой химиотерапии ОЛЛ на этапе индукции ремиссии является комбинация: винкристин, преднизолон, антрациклин, L-аспарагиназа, циклофосфан в виде различных схем или «блоков». Протоколы ПХТ включают также цитозин-арабинозид, 6-меркаптопурин, этопозид и его аналоги, метотрексат. При ОЛЛ с t(9,22) присоединяют ингибиторы тирозинкиназы (гливек). При В-клеточных ОЛЛ назначают В-клеточные моноклональные антитела (мабтера и др.). В программы терапии Т-клеточных вариантов ОЛЛ включают неларбин, фородезин.

Программы ПХТ постоянно совершенствуются с целью достижения максимально длительной безрецидивной выживаемости пациентов, страдающих ОЛ. Существует несколько программ ПХТ ОЛЛ, разработанных гематологическими научными центрами. Наиболее значимой в нашей стране является программа для лечения ОЛЛ у детей и взрослых до 29 лет – ALL-MB («Москва-Берлин»)/

Аллогенная ТГСК при ОЛ показана пациентам из группы высокого риска в первой ремиссии, а также пациентам с рецидивом (в возрасте не старше 55 лет и при наличии гистосовместимого донора).

Важным моментом в лечении ОЛ является необходимость проведения полноценной вспомогательной (сопутствующей) терапии, которая направлена на профилактику и лечение осложнений как самого ОЛ, так и осложнений цитостатической терапии.

К основным компонентам вспомогательной терапии относятся:

- обеспечение сосудистого доступа;
- профилактика синдрома лизиса опухоли: массивная инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами 2,3-3 л/м², форсированный диурез, аллопуринол;
- трансфузии тромбоцитарной массы при тромбоцитопении менее 20,0 x 10⁹/л;
- трансфузии эритроцитарной массы при уровне гемоглобина менее 75-80 г/л;
- коррекция электролитных нарушений;
- коррекция коагуляционных нарушений: свежемороженая плазма, гепарин при гиперкоагуляции, ингибиторы протеолиза;
- профилактика инфекционных осложнений (селективная деконтаминация кишечника, обработка полости рта и т. д.); лечение инфекционных осложнений (антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры, внутривенное

введение иммуноглобулинов);

-лечение миелотоксического агранулоцитоза (см.гл.23).

Современные программы цитостатической терапии позволяют добиться стойкой ремиссии более 5 лет у детей с ОЛЛ в 85% случаев, у детей с ОМЛ — в 50-60%. У взрослых 5-летние ремиссии при ОЛЛ и ОМЛ достигаются у 25-40% пациентов.

3.Хронический миелолейкоз (ХМЛ) –миелопролиферативное заболевание, возникающее в результате мутации гемопоэтической стволовой клетки и характеризующееся преимущественной пролиферацией созревающих и зрелых нейтрофильных гранулоцитов. ХМЛ является самым распространенным из всех миелопролиферативных заболеваний. На его долю приходится около 15% всех лейкозов. Заболеваемость ХМЛ составляет ~ 1,0 – 2 на 100000 человек в год и остается практически стабильной на протяжении последних 50 лет. ХМЛ редко встречается у лиц моложе 18 лет, половина пациентов заболевают в возрасте 30-50 лет. Мужчины страдают ХМЛ несколько чаще, чем женщины. У детей ХМЛ составляет 1,5 – 3% всех детских лейкозов.

В этиологии ХМЛ доказана ведущая роль ионизирующей радиации, при этом латентный период может колебаться от 4 до 11 лет. Несомненную роль могут играть некоторые химические агенты, в частности, бензол.

Патогенез ХМЛ обусловлен злокачественной трансформацией стволовой кроветворной клетки, сохраняющей способность к дифференцировке и созреванию до зрелых клеточных элементов. Хромосомным маркером опухолевого клона при ХМЛ является филадельфийская хромосома (Ph-хромосома). Патологическая хромосома образуется в результате транслокации t(9;22)(q34;q11). При этом происходит перенос протоонкогена c-ABL из обычного положения на 9-й хромосоме в расположение гена BCR на 22-й хромосоме. Продукт этого химерного гена – белок p210ABL, обладает более выраженной тирозинкиназной активностью, чем нормальный белок p145ABL. Наличие белка p210ABL активирует белковый каскад, контролирующий клеточный цикл, вследствие чего деление клеток ускоряется, нарушается контроль над пролиферацией и апоптозом, и происходит опухолевая трансформация миелоидных клеток. Кроме того, ген BCR/ABL подавляет репарацию ДНК, вызывая неустойчивость генома и делая клетку более восприимчивой к дальнейшим генетическим мутациям. Ph-хромосома обнаруживается весь период болезни и присутствует во всех клетках крови и КМ: в клетках гранулоцитарного и эритроидного ростков, в мегакариоцитах, В-лимфоцитах. Это объясняет разнообразие клеточных вариантов бластного криза.

Следует отметить, что аналогичная транслокация t(9;22)(q34;q11) определяется у части больных ОЛЛ и у больных хроническим нейтрофильным лейкозом, однако синтезируемый химерный белок другой — p190ABL и p230ABL соответственно.

Клинические проявления ХМЛ обусловлены синдромом опухолевой интоксикации и миелоидной метаплазии селезенки (появление в селезенке клеточных элементов, обычно присутствующих только в красном костном мозге).

В зависимости от стадии прогрессирования заболевания, выраженности клинических симптомов, изменений в периферической крови и КМ выделяют три фазы ХМЛ: хроническую, акселерации и бластного криза.

Критерии перехода хронической стадии ХМЛ в фазу акселерации (ВОЗ, 2008):

- лейкоцитоз – прогрессирующий, резистентный к терапии;
- тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией;
- тромбоцитоз более $1000 \times 10^9/\text{л}$, рефрактерный к терапии;
- бласты в периферической крови или КМ 10 - 20%;
- спленомегалия – прогрессирующая и рефрактерная к терапии;
- появление дополнительных цитогенетических аномалий.

Конечная фаза ХМЛ — *бластный криз*, по своей клинико-гематологической манифестации соответствует картине острого лейкоза. Заболевание приобретает выраженное злокачественное течение: лихорадка, прогрессирующее истощение, боли в

костях, геморрагические и анемические проявления. Инфекционные осложнения имеют непрерывно рецидивирующий характер. Развиваются некротические поражения кожи, слизистых оболочек (некротическая ангина, энтеропатия, парапроктит и др.), возможно появление лимфаденопатии.

Критерии развития бластного криза (ВОЗ, 2008):

- >20% бластных клеток в периферической крови и/или КМ;
- экстрamedулярная бластная пролиферация;
- выявляемая гистологически бластная инфильтрация КМ.

Природа клоновой пролиферации бластного криза устанавливается цитохимически и с помощью моноклональных антител. Чаще всего наблюдается трансформация в ОМЛ, в 15% случаев ХМЛ регистрируются лимфоидные варианты бластного криза, а в отдельных случаях определяются как миелоидные, так и лимфоидные бластные элементы (острый лейкоз со смешанным фенотипом). Продолжительность этой фазы — 3 – 6 мес.

Диагностика ХМЛ.

Картина периферической крови

В хроническую фазу:

- лейкоцитоз (выше $20-30 \times 10^9/\text{л}$, иногда более $100 \times 10^9/\text{л}$, в единичных случаях – до $500 \times 10^9/\text{л}$);
- нейтрофилез, сдвиг влево до промиелоцитов, единичных бластов;
- эозинофилия и/или базофилия (эозинофильно-базофильная ассоциация), при этом большое количество базофилов в момент диагностики – плохой прогностический признак; морфология гранулоцитов существенно не изменена;
- гемоглобин в норме, позже – нормохромная анемия;
- эритроциты, как правило, не изменены;
- нормобластоз (обычно у больных с резко увеличенной селезенкой);
- тромбоциты в норме, их увеличение или снижение – плохой прогностический признак, который может быть первым проявлением миелоидной пролиферации;
- СОЭ в норме.

В *стадии акселерации* к вышеперечисленным признакам присоединяются анемия (нормо- или гиперхромная), изменение морфологии гранулоцитов (снижение специфической зернистости, вакуолизация ядра и цитоплазмы, полиморфизм ядер), увеличивается количество бластов (более 5%), тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$).

В *фазе бластного криза* характерна нейтропения, повышение содержания бластов более 20%, выраженная тромбоцитопения; картина крови может напоминать картину КМ (миелемия).

Исследование костного мозга

Пункция КМ при инициальной диагностике ХМЛ является строго обязательной.

Кроме того, констатация продвинутых стадий (прогрессии заболевания) требует повторного морфологического исследования. КМ гиперклеточный за счет преобладания клеток гранулоцитопоза (созревающих и зрелых), лейкоэритробластическое соотношение — более 4:1 (иногда 10-20:1). В ранней стадии заболевания возможно сочетанное увеличение содержания эозинофилов и базофилов. Количество эритрокариоцитов в норме или относительно снижено, постепенно развивается угнетение эритроцитопоэза. Содержание мегакариоцитов в начале заболевания нормальное или даже повышенное, в терминальной стадии снижается. Бластные клетки на начальных стадиях заболевания – не более 5%, при прогрессировании их содержание увеличивается. При количестве бластных клеток более 20% диагностируется стадия бластного криза.

В сложных диагностических случаях проводится *трепанобиопсия*, при этом отмечается уменьшение жировой ткани, истончение костных балок, гиперплазия клеток гранулоцитарного ряда.

Биохимический анализ крови. Отмечается увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, обусловленное лизисом опухолевых клеток (отражает степень интоксикации), активности ЛДГ. Повышено содержание кобаламина и гистамина в плазме.

Цитогенетические исследования используются для обнаружения Ph-хромосомы, которая является специфическим маркером опухолевого клона при ХМЛ и определяется у 95% пациентов. Фаза акселерации характеризуется появлением новых хромосомных aberrаций у 50 – 80% пациентов. Для миелоидного бластного криза характерно появление дополнительных копий Ph-хромосомы, аномалий 8 и 17 хромосом. Для лимфоидного бластного криза характерны аномалии 7 хромосомы.

Молекулярно-биологические исследования используются для обнаружения химерного гена BCR/ABL, а также специфического белка p210. Примерно у 5-8% пациентов с типичными клиническими проявлениями ХМЛ не удается обнаружить Ph-хромосому (Ph-негативный ХМЛ), но половина из них имеют BCR/ABL-ген (Ph-негативный, BCR/ABL-позитивный ХМЛ).

Диагностические критерии ХМЛ.

Предварительные:

- Клинически – симптомы опухолевой интоксикации, спленомегалия
- Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до промиелоцитов, единичных бластов
- Эозинофильно-базофильная ассоциация
- Тромбоцитоз

Окончательные

- Миелоидная гиперплазия КМ (бластов менее 10% в хронической фазе, более 10% в фазе акселерации, более 20% бластов + промиелоцитов в бластном кризе).
- Наличие Ph-хромосомы и/или гена BCR/ABL и/или белка p210.

Основные направления терапии ХМЛ:

- аллогенная ТГСК;
- таргетная терапия: ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, дазотиниб);
- циторедуктивная терапия;
- симптоматическая терапия

Прогноз при ХМЛ, благодаря использованию ингибиторов тирозинкиназы, значительно улучшился. Выживаемость пациентов более 6 лет составляет около 80%. В то время как до «эры иматиниба» пятилетняя выживаемость составляла не более 70%.

4. Истинная полицитемия (ИП) (эритремия, болезнь Вакеза-Ослера) – миелопролиферативное заболевание, характеризующееся избыточным эритропоезом в отсутствие физиологических стимулов. Заболеваемость ИП составляет ~ 1 на 100000 населения. Средний возраст пациентов — 50-60 лет. В возрасте младше 40 лет ИП диагностируется в 5% случаев. Несколько чаще ИП встречается у женщин, чем у мужчин в соотношении 1,2:1.

Этиология заболевания остается не выясненной. Не исключено влияние ионизирующей радиации и токсических факторов окружающей среды. Значение генетической предрасположенности подтверждают случаи семейной ИП.

В основе развития ИП лежит неопластическая трансформация гемопоэтической стволовой клетки с образованием опухолевого клеточного клона. Центральную роль при этом играет мутация гена янус-киназы-2 (JAK2V617F), приводящая к повышенной пролиферации эритроцитов, и, в меньшей степени, гранулоцитов и тромбоцитов. В КМ при этом наблюдается трех или двух ростковая гиперплазия миелопоэза с преобладанием клеток эритроидного ряда. Отличительной особенностью костномозговых эритроидных колоний при ИП является их способность пролиферировать *in vitro* без добавления эритропоэтина, в отличие от нормальных клеток, для роста которых необходим данный цитокин.

Клиническая картина ИП определяется синдромом опухолевой интоксикации,

миелоидной метаплазии селезенки и плеторическим синдромом. Основные клинические признаки ИП: эритроцианоз, болезненность в кончиках пальцев (эритромелалгия), кожный зуд после водных процедур, рецидивирующие тромбозы, спленомегалия. На начальных стадиях заболевание может протекать бессимптомно, и диагноз устанавливается на основании лабораторных показателей. При объективном осмотре отмечается покраснение (эритроцианоз) лица, кожи кистей рук, видимых слизистых оболочек, особенно мягкого нёба (симптом Купермана), инъецированность сосудов склер («кроличьи глаза»), артериальная гипертензия. Одним из основных по значимости и частоте клиническим признаком ИП является спленомегалия. Причиной ее служит повышенное кровенаполнение и депонирование клеток неопластического клона (миелоидная метаплазия). Почти у половины пациентов одновременно обнаруживается гепатомегалия.

Симптомы, обусловленные гипервязкостью и тканевой гипоксией: головная боль, нарушения зрения, головокружение, шум в ушах, стенокардия, перемежающаяся хромота, болезненность в кончиках пальцев (эритромелалгия). Упорная эритромелалгия может быть предвестником сосудистого тромбоза с развитием некроза пальцев ног, стоп, голеней. У 50% пациентов отмечается кожный зуд, усиливающийся после водных процедур.

Высокий риск тромбообразования при ИП обусловлен замедлением кровотока на фоне большого объема циркулирующих эритроцитов. Так у 20% пациентов рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы определяют клиническую картину и проявляются нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками, тромбозом почечной артерии или вены, инфарктом миокарда, тромбозом ветвей легочной артерии, тромбозом глубоких вен нижних конечностей, тромбозом печеночной или портальной вены. Риск тромботических осложнений зависит от уровня гематокрита, давности заболевания и в меньшей степени от наличия тромбоцитоза.

Нарушения микроциркуляции (как результат повышенного тромбообразования в микрососудах) провоцируют трофические изменения в слизистой желудочно-кишечного тракта с образованием эрозий и язвенных дефектов. У большей части пациентов с ИП развивается гиперурикемия, однако клиника подагры развивается только у 5-10%.

Уникальной особенностью ИП является одновременная склонность, как к тромбозам, так и к кровотечениям. Геморрагические осложнения могут быть в виде носовых кровотечений, экхимозов, желудочно-кишечных кровотечений, которые обусловлены нарушением функции тромбоцитов на фоне приема аспирина и коагулопатиями (дефицит или аномалии факторов V, VIII, фактора Виллебранда).

Среди клинических форм ИП в настоящее время выделяют:

- 1) маскированную (латентную/продромальную);
- 2) классическую (развернутую);
- 3) ИП с прогрессированием/трансформацией в миелофиброз.

Окончательная диагностика эритремии проводится в соответствии со стандартизированными критериями, предложенными экспертами ВОЗ (таблица 4).

Таблица 4 – Диагностические критерии эритремии (ВОЗ, 2016)

<p>Большие критерии</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hb: > 165 г/л (для мужчин); > 160 г/л (для женщин) или Hct: > 49 % (для мужчин); > 48 % (для женщин) 2. В костном мозге 3-линейная миелопролиферация с полиморфными мегакариоцитами 3. Наличие мутации JAK2 V617F или JAK2 в экзоне 12
-------------------------	---

Для установления диагноза ИП необходимо 3 больших критерия или первые 2 больших и 1 малый критерий. При $Hb > 185$ г/л, $Hct 55,5\%$ у мужчин и $Hb > 165$ г/л, $Hct 49,5\%$ у женщин допускается невыполнение трепанобиопсии костного мозга.

Основные направления терапии ИП:

- удаление избыточного количества циркулирующих эритроцитов –эксфузии крови, эритроцитаферез;
- циторедуктивная терапия (препараты гидроксимочевины);
- интрон-альфа;
- таргетная терапия – ингибиторы янускиназы (Руксолитиниб, Джакави);
- симптоматическая терапия: лечение и профилактика тромботических осложнений и мочекишечного диатеза

Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития миелофиброза -- менее 10%. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых значительно увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ.

5.Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – гемобластоз, возникающий в результате клональной пролиферации зрелых В-лимфоцитов (95% случаев) или Т-лимфоцитов (5% случаев). Подвариант ХЛЛ по классификации ВОЗ – мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, которая по всем показателям соответствует ХЛЛ, но болезнь протекает без лимфоцитоза в периферической крови и без вовлечения КМ.

ХЛЛ — наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки, где на его долю приходится 30% от всех лейкозов. Частота встречаемости ~ 3 – 3,5:100000, а для лиц старше 60 лет – до 20 на 100000 населения в год. У представителей черной и желтой рас заболевание встречается редко, независимо от места их рождения и проживания. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50 – 80 лет. Мужчины болеют чаще женщин в соотношении 2:1.

Этиология ХЛЛ неизвестна. Участие ионизирующего излучения, химических агентов и вирусов в развитии ХЛЛ не доказано. В то же время показано, что родственники первой линии родства больных ХЛЛ имеют в 3 раза больший, чем в остальной популяции, риск развития ХЛЛ и других лимфоидных опухолей.

Опухолевая трансформация при ХЛЛ происходит на уровне «наивного» В-лимфоцита с последующей пролиферацией клона опухолевых клеток. Накопление опухолевых клеток связано с нарушением процессов апоптоза. В экспериментальных работах доказана сверхэкспрессия в опухолевых В-лимфоцитах генов семейства BCL-2, блокирующих апоптоз, что способствует удлинению продолжительности жизни этих клеток. Субстрат опухоли представлен первично активированными В-лимфоцитами или клетками памяти, экспрессирующими В-клеточные антигены CD19, CD20, CD24, а также активационные антигены CD5 и CD23. Для опухолевых лимфоцитов при ХЛЛ, в отличие от нормальных лимфоцитов, характерна слабая экспрессия поверхностных Ig.

Значительная роль в патогенезе ХЛЛ отводится нарушениям взаимодействия созревающих лимфоцитов с клетками микроокружения КМ и лимфоидных органов, которые путем непосредственных межклеточных контактов и выработки ростовых факторов регулируют рост и дифференцировку лимфоидных клеток.

Клинически и гистологически ХЛЛ относится к ЛПЗ с низкой степенью злокачественности. Постепенно опухолевый клон вытесняет нормальные клетки кроветворения в КМ, инфильтрирует лимфатические узлы, селезенку, и другие органы и ткани (кожу, желудочно-кишечный тракт, почки, легкие), что и обуславливает клиническую картину заболевания.

Клинически ХЛЛ проявляется симптомами опухолевой интоксикации, гиперпластическим синдромом, синдромом вторичного иммунодефицита и

аутоиммунными осложнениями.

На протяжении нескольких лет ХЛЛ может оставаться незамеченным и часто диагностируется случайно при обращении к врачу по другому поводу или при проведении профилактического осмотра, когда внимание врача привлекает небольшой лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз в периферической крови.

Как правило, первые признаки заболевания неспецифичны: пациенты отмечают слабость, быструю утомляемость, повышенное потоотделение, потерю массы тела. По мере нарастания опухолевой массы отмечается увеличение лимфатических узлов, в первую очередь шейных и подмышечных. В последующем процесс может распространиться практически на любую группу лимфоузлов: внутригрудные, внутрибрюшные, забрюшинные (генерализованная лимфаденопатия). Пораженные лимфатические узлы при ХЛЛ безболезненны, мягкой («тестоватой») консистенции, подвижные, не спаяны с кожей, не имеют местной кожной гиперемии. Размеры лимфоузлов вариабельны: от 1 – 2 см в диаметре до 10 см и более. Их увеличение при ХЛЛ обычно происходит медленно, но со временем они могут сливаться, образуя конгломераты. Внезапный рост лимфатического узла, изменение его консистенции до «деревянной плотности» требует гистологического исследования с целью возможного выявления трансформации ХЛЛ в лимфосаркому. Частый симптом ХЛЛ – увеличение печени и селезенки. У некоторых пациентов спленомегалия является первым и ведущим клиническим признаком заболевания.

Одним из проявлений ХЛЛ может быть плеврит, как специфической природы (в результате инфильтрации опухолевыми лимфоцитами), так и неспецифического генеза (бактериальный, грибковый). В данной ситуации с диагностической и лечебной целью показано проведение плевральной пункции с последующим цитологическим и микробиологическим исследованием полученной жидкости.

Течение ХЛЛ может осложниться АИГА с соответствующей клинической симптоматикой анемии и гемолиза (бледность, желтушность, спленомегалия).

Для больных ХЛЛ характерна повышенная восприимчивость к инфекциям в результате нарушений в системе клеточного и гуморального иммунитета. Часто отмечаются бактериальные и вирусные поражения дыхательной и мочевыводящей систем, вызванные стафилококками, стрептококками, различными грамотрицательными микроорганизмами. В развернутой стадии заболевания наблюдаются инфекции, обусловленные *Candida* и *Aspergillus*, а также вирусом опоясывающего герпеса (*herpes zoster*) и цитомегаловирусом.

У пациентов с ХЛЛ прослеживается повышенная склонность к развитию вторичных опухолей (особенно рак кожи, кишечника). Это объясняется дефектом противоопухолевого иммунитета.

Стадия ХЛЛ определяется количеством групп пораженных лимфоузлов, уровнем гемоглобина и тромбоцитов (табл.5).

Таблица 5. Стадии хронического лимфолейкоза по Binet (1981 г.)

Стадия А	Содержание гемоглобина более 100 г/л, тромбоцитов - более 100×10^9 /л, увеличение лимфоузлов в 1-2 областях; Медиана выживаемости – 10 лет.
Стадия В	Лимфоузлы увеличены в 3-х и более областях; медиана выживаемости - 7 лет

Стадия С	Содержание гемоглобина менее 100 г/л и/или тромбоцитов - менее 100×10^9 /л при любом количестве зон с увеличенными узлами и независимо от увеличения селезенки и печени; медиана выживаемости - 2 года.
----------	--

Основные диагностические критерии ХЛЛ:

1. абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови более 5×10^9 /л;
2. наличие более 30% лимфоцитов в КМ;
3. иммунологическое подтверждение В-клеточного клона лейкоэмических клеток (CD5, CD23, CD19, CD20).

Диагноз ХЛЛ считается установленным при одновременном наличии критерия 1 и критерия 2 или 3.

Основные направления терапии ХЛЛ:

- цитостатики (хлорамбуцил, флюдарабин, циклофосфан, бендамустин)
- моноклональные антитела (ритуксимаб – анти-CD20);
- глюкокортикостероиды (при наличии аутоиммунной гемолитической анемии);
- таргетная терапия – ингибиторы тирозинкиназы Брутона (Ибрутиниб, Эвобрутиниб, Акалабротиниб);
- симптоматическая терапия.

При минимальных проявлениях заболевания без признаков прогрессирования следует воздержаться от терапии (тактика «жди и наблюдай»). Показаниями к началу терапии являются:

- наличие «общих симптомов»: слабость, потливость, потеря веса;
- подверженность повторным бактериальным инфекциям;
- развитие анемии или тромбоцитопении, обусловленной инфильтрацией КМ патологическими лимфоцитами, либо аутоиммунным процессом;
- массивная лимфаденопатия или спленомегалия;
- лимфоцитоз в периферической крови более 150×10^9 /л;
- выраженная (80% и более) инфильтрация КМ патологическими лимфоцитами;
- удвоение абсолютного числа лимфоцитов в крови менее чем за 12 месяцев;
- наличие комплексных хромосомных аномалий;
- продвинутая стадия заболевания (С по Binet или III-IV по Rai).

Прогноз заболевания. Средняя продолжительность жизни при ХЛЛ составляет 15 лет. Прогрессия опухолевого процесса чаще всего приводит к трансформации ХЛЛ в пролимфоцитарный лейкоз, что характеризуется нарастанием лейкоцитоза, числа пролимфоцитов, анемии и тромбоцитопении. Эти изменения сопровождаются резкой лимфаденопатией, спленомегалией, развитием рефрактерности к проводимой терапии. В 3

– 10% случаев наблюдается трансформация в синдром Рихтера (крупноклеточная анапластическая лимфосаркома). Он характеризуется ухудшением общего состояния пациентов, развитием общих симптомов, таких как лихорадка, потеря веса, потливость, генерализацией экстрамедуллярного опухолевого процесса с резким увеличением лимфатических узлов и/или экстранодальной локализацией очагов опухолевого роста. Описаны единичные случаи трансформации ХЛЛ в ОЛЛ и ММ.

Смоконтроль усвоения темы. Тесты.

1. Какой вариант острого лейкоза наиболее часто встречается у взрослых?
 - 1) лимфобластный
 - 2) миелобластный
 - 3) эритромиелоз
 - 4) монобластный
 - 5) промиелоцитарный
2. Что лежит в основе деления лейкозов на острые и хронические?
 - 1) морфологический субстрат опухоли
 - 2) длительность заболевания
 - 3) наличие экстрамедуллярных очагов опухоли
 - 4) цитохимическая окраска бластных клеток
 - 5) иммунофенотипирование клеток костного мозга
3. Какие обследования необходимо провести больному с острым лейкозом до начала цитостатической терапии?
 - 1) пункция костного мозга
 - 2) пункция костного мозга, иммунофенотипирование и постановка цитохимических реакций, иммунофенотипирование бластных клеток, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование
 - 3) пункция костного мозга и ультразвуковое обследование внутренних органов
 - 4) пункция костного мозга и гемостазиограмма
 - 5) трепанобиопсия костного мозга
4. Что лежит в основе патогенеза лейкоза?
 - 1) опухолевая трансформация клетки и угнетение нормальных ростков кроветворения
 - 2) возникновение иммунных комплексов антиген-антитело
 - 3) реактивные изменения костного мозга
 - 4) нарушения функционирования макрофагов
 - 5) снижение синтеза эритропоэтина
5. К клиническим синдромам острых лейкозов относят все перечисленные кроме:
 - 1) гиперпластический
 - 2) синдром белковой патологии
 - 3) интоксикационный
 - 4) геморрагический
 - 5) анемический
6. Какие изменения в анализах периферической крови наиболее характерны для острого лейкоза?
 - 1) анемия
 - 2) тромбоцитопения
 - 3) лейкомиическое зияние
 - 4) лейкопения или лейкоцитоз
 - 5) все перечисленные
7. Назовите основной тип кровоточивости при остром лейкозе:
 - 1) петехиально-пятнистый +
 - 2) гематомный
 - 3) микроангиоматозный

- 4) васкулитно-пурпурный
 - 5) смешанный
8. Какой препарат используется при лечении острого лимфобластного лейкоза?
- 1) L-аспарагиназа
 - 2) винкристин
 - 3) высокодозированный метотрексат
 - 4) цитарабин (цитозар)
 - 5) все вышеперечисленные+
9. В развернутую стадию эритремии все перечисленное верно, за исключением:
- 1) повышение уровня Нб и Нст
 - 2) нейтрофильного лейкоцитоза
 - 3) тромбоцитоза
 - 4) ускорения СОЭ
 - 5) нейтрофилеза
10. Для хронического миелолейкоза в развернутую стадию все перечисленное верно, за исключением:
- 1) нейтрофильного лейкоцитоза
 - 2) сдвига в лейкограмме до миелоцитов и даже до миелобластов
 - 3) базофильно-эозинофильной ассоциации
 - 4) спленомегалии
 - 5) увеличение лимфатических узлов
11. При проведении дифференциального диагноза эритремии и симптоматического эритроцитоза важнейшим диагностическим критерием является:
- 1) спленомегалия
 - 2) гепатомегалия
 - 3) неопластическая пролиферация в биоптате подвздошной кости
 - 4) нейтрофильный лейкоцитоз
 - 5) тромбоцитоз
12. У 65-летнего больного при случайном исследовании крови выявлен абсолютный лимфоцитоз (при количестве лейкоцитов $35 \times 10^9/\text{л}$ лимфоцитов 60%), тени Боткина-Гумпрехта. Количество тромбоцитов и уровень гемоглобина в пределах нормы, в миелограмме – 40% лимфоцитов. Какой диагноз следует предположить в данной ситуации?
- 1) хронический миелолейкоз
 - 2) хронический лимфолейкоз
 - 3) острый лейкоз
 - 4) множественная миелома
 - 5) болезнь Вальденстрема
13. У пациента с хроническим лимфолейкозом, получающего хлорбутин в дозе 15мг/сут, отмечены лихорадка, снижение гемоглобина до 80г/л, повышение ретикулоцитов до 40%, увеличение непрямого билирубина. Какая рекомендация наиболее правильна?
- 1) увеличить дозу хлорбутина
 - 2) поменять хлорбутин на циклофосфан
 - 3) назначить дополнительно преднизолон
 - 4) добавить препараты железа
 - 5) назначить витамин В₁₂
14. Наиболее вероятной причиной анемии у больного хроническим лимфолейкозом в развернутую стадию может быть:
- 1) нарушение порфиринового обмена
 - 2) миелофиброз
 - 3) дефицит фолиевой кислоты

- 4) аутоиммунный гемолиз
- 5) дефицит железа

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Внутренние болезни. В 2 т. Т.1 : учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности «Лечеб. дело», «Педиатрия» / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 958 с., [8] цв. вкл. : ил., табл. – Рек. ГБОУ ВПО «Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова.
2. Внутренние болезни. В 2 т. Т.2 : учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности «Лечеб. дело», «Педиатрия» / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 895 с. : ил., табл. – Рек. ГБОУ ВПО «Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова.
3. Геморрагические диатезы : учеб.-метод. пособие для студентов 5 и 6 курсов всех фак. мед. вузов, врачей общ. практики, терапевтов / М-во здравоохранения РБ, УО «ГомГМУ», Каф. внутренних бо-лезней № 1 с курсом эндокринологии. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 74 с. : табл. - Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3619> – Дата доступа: 28.04.2021.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Лемешонок, Л. С. Патофизиологические аспекты гемобластозов. Лейкозы : учеб.-метод. пособие / Л. С. Лемешонок, Ф. И. Висмонт ; УО "Белору. гос. мед. ун-т" ; Каф. патологической физиологии. - Минск : БГМУ, 2019. - 51, [2] с. : табл. (НЛ)
2. Луговская, С. А. Гематологический атлас / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – Тверь : Триада, 2017. – 253 с.
3. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Минск : Выш. шк., 2013. – 446 с.
3. Новикова, И. А. Аутоиммунные заболевания: диагностика и принципы терапии: учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальностям "Мед.-диагност. дело", "Лечеб. дело" / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. - Минск: Вышэйшая школа, 2017. - 367 с. : ил., схемы, табл. - Допущено М-вом образования РБ.
4. Руковицын, О.А. Анемии: краткое руководство / под ред. О. А. Руковицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.
5. Пырочкин, В. М. Практикум по гематологии : учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечеб. дело" / В. М. Пырочкин, А. Т. Фиясь, Ю. И. Карпович ; УО "Гродн. гос. мед. ун-т", 1-я каф. внутренних болезней. - Гродно: ГрГМУ, 2018. - 211 с. : табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию (НЛ)
6. Руковицын, О.А. Гематология: Нац. рук-во / под ред. О. А. Руковицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 784 с.
7. Шабалов, Н. П. Детские болезни: учебник : в 2 т. / под ред. Неволайнен. – СПб : Питер, 2017. – Т. 2. – 896 с.
8. Румянцев А.Г., Клинические рекомендации. Детская гематология [Электронный ресурс] / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 656 с. - ISBN 978-5-9704-3475-8 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434758.html>. – Дата доступа: 28.04.2021.

ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека = Consultant of the doctor. Electronic medical library [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/>. – Дата доступ 28.04.2021.

2. Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза = Student consultant. Electronic library of medical high school [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа: 28.04.2021.

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/>. – Дата доступа: 28.04.2021.

Доцент

Ходулева С.А.