

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Т.А. Мухтаров, В.В. Скворцов, докт. мед. наук
Волгоградский государственный медицинский университет
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Представлены классификация острых лейкозов, а также современные взгляды на их клиническую картину, диагностику и терапию.

Ключевые слова: опухоль, гемобластоз, лейкоз, анемия, тромбоцитопения, общий анализ крови, трансплантация костного мозга.



Лейкоз – клональное злокачественное (неопластическое) заболевание кроветворной системы. Заболеваемость лейкозами составляет 150–200 случаев в год на 1 млн человек, причем наблюдаются 2 пика заболеваемости: в 3–4 года и в 60–69 лет, мужчины болеют чаще женщин.

В зависимости от форм клеток, составляющих опухоль, выделяют лейкозы острые и хронические. Острый лейкоз представлен в основном бластами, тогда как хронический – зрелыми и созревающими формами.

Представим себе основную схему кроветворения. Стволовая клетка является родоначальным полипотентным элементом кроветворения; стволовые клетки относятся к 1-му недифференцированному классу клеток. Выход стволовой клетки в пролиферацию и дифференцировку, дифференциация по линии лимфо- или миелопоэза осуществляется случайно. 2-й класс – частично дифференцированные клетки, предшественники лимфо- и миелопоэза, 3-й класс – унипотентные клетки-предшественники. Эти 3 класса морфологически нераспознаваемы. Далее следуют 3 класса морфологически распознаваемых клеток: 4-й класс – бла-

стные клетки (миелобласты, лимфобласты, эритробласты, тромбоцитобласты), из которых образуется 5-й класс: созревающие клетки: промиелоциты, ретикулоциты и из них – 6-й класс зрелых клеток крови.

Итак, острые лейкозы представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови – гемобластозов. Острые лейкозы характеризуются поражением костного мозга морфологически незрелыми (исходящими из бластных элементов) кроветворными клетками. В дальнейшем или с самого начала может иметь место инфильтрация бластными клетками различных тканей и органов. Все острые лейкозы клональны, т.е. возникают из 1 мутировавшей кроветворной клетки.

Классификация

В нашей стране основные формы острых лейкозов человека были выделены И.А. Кассирским, А.И. Воробьевым, Ю.И. Лорие, М.М. Дегтяревой, Ф.Э. Файнштейном в 80-х годах XX века на основании цитохимических особенностей цитоплазмы бластных клеток, позволяющих определить эти формы и некоторые их морфологические и клинические критерии. Эта классификация была переработана в 2000 г. А.И. Воробьевым и М.Д. Бриллиантом, чтобы учесть все признаки опухоли – морфологические, иммунофенотипические, кариологические, клинические и др.

В соответствии с этой классификацией, острые лейкозы подразделяются на:

1. Острые миелоидные лейкозы:

- острый миелобластный лейкоз, вариант с $t(8;21)(q22;q22)$ и вариант с перестройками $11q23$;
- острый промиелоцитарный лейкоз с $t(15;17)(q22;q11-12)$ и вариантами;
- острый миеломобластный лейкоз, вариант с $inv(16)(p13;q22)$ или $t(16;16)(p13;q22)$ и с патологической костномозговой эозинофилией, вариант с перестройками $11q23$;
- острый монобластный лейкоз, вариант с перестройками $11q23$;
- острый эритромиелоз, острый эритромегакариобластный лейкоз;

- острый монобластный лейкоз новорожденных;
 - острый мегакариобластный лейкоз;
 - острый мегакариобластный лейкоз с миелофиброзом;
 - острый миелобластный лейкоз с миелофиброзом;
 - острый малопроцентный лейкоз, вариант с 5 q;
 - вторичные миелобластные лейкозы;
 - острый макрофагальный лейкоз.
2. Острые лимфобластные лейкозы:
- острый В-лимфобластный лейкоз взрослых, цитогенетические варианты с:
 - t(9;22)(q34;q11);
 - t(1;19)(q23;p13);
 - t(12;21)(p12;q22);
 - и с перестройками 11q23;
 - иммунофенотипические варианты:
 - ранний пре-В (про-В);
 - пре-В;
 - В;
 - острый В-лимфобластный лейкоз детей:
 - цитогенетические варианты:
 - t(9;22)(q34;q11);
 - t(1;19)(q23;p13);
 - t(12;21)(p12;q22);
 - и с перестройками 11q23;
 - иммунофенотипические варианты:
 - ранний пре-В (про-В);
 - пре-В;
 - В;
 - острый плазмобластный лейкоз;
 - острый Т-лимфобластный лейкоз взрослых;
 - острый Т-лимфобластный лейкоз детей;
 - острый Т-лимфобластный лейкоз с апластическим синдромом;

3. Острые бифенотипические лейкозы.

4. Острые недифференцируемые лейкозы.

Несмотря на то, что острые лейкозы получили названия по нормальным бластам соответствующих ростков кроветворения – лимфобластный, миелобластный, эритробластный, монобластный – клетки опухоли лишь в некоторой степени соответствуют своим нормальным предшественницам. К тому же некоторые лейкозы нельзя связать с каким-то определенным исходным клеточным элементом. Например, острый промиелоцитарный лейкоз составляют клетки с чертами базофила, тучной клетки и нейтрофила. Кроме того, существуют острые лейкозы, клетки которых не имеют признаков принадлежности к какому-либо ростку кроветворения. Такие лейкозы называют недифференцируемыми.

Определенный отпечаток на классификацию накладывает и возраст больных. Как и при острых опухолях человека, лейкозы детей не со-

ответствуют аналогичным лейкозам взрослых или стариков по результатам лечения. Такие пациенты нуждаются в иных специфических программах терапии.

Этиология

К настоящему времени предложено много теорий возникновения лейкозов, однако ни одна не стала главенствующей. Факторами, способствующими развитию острых лейкозов, являются:

- хромосомные аномалии;
- облучение;
- токсичные влияния вследствие загрязнения окружающей среды и лекарственной терапии;
- предшествующие заболевания кроветворения (миелодисплазии, рефрактерные анемии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и т.д.).

Клиника

Начало острых лейкозов не имеет характерной клинической картины: больные не чувствуют себя нездоровыми вплоть до повсеместного расселения опухолевых клеток по кроветворной системе и развития органных нарушений.

Основные проявления острых лейкозов:

- инфекционные заболевания;
- интоксикационный синдром;
- анемический синдром;
- кровоточивость, связанная с тромбоцитопенией;
- боль в костях и суставах;
- увеличение лимфатических узлов;
- спленогепатомегалия.

Все эти признаки могут быть лишь поводом для обращения к врачу, но сами по себе они не имеют диагностической ценности и не являются ранними признаками опухолевого роста, хотя нередко больной утверждает, что до их появления он чувствовал себя совершенно здоровым. При любом неясном или затянувшемся заболевании необходимо провести исследование крови, при котором можно обнаружить явные или косвенные признаки острого лейкоза.

Диагноз острого лейкоза может быть установлен только морфологически – по обнаружению бластных опухолевых клеток в крови или костном мозге.

Диагностика

На 1-м этапе диагностики очень полезен общий анализ крови. Применяемый во многих лечебно-профилактических учреждениях России ручной подсчет клеток крови имеет ряд недостатков (человеческий фактор и продолжительность). Современные автоматические анализаторы исключают эти факторы, делая результаты более достоверными.

Таблица 1

Протокол ВАМП

Препарат	Схема применения
Винкристин	1,5 мг/м ² внутривенно 1 раз в неделю с 1-го или 3-го дня
Аметоптерин (метотрексат)	20 мг/м ² 1 раз в 4 дня внутривенно
6- меркаптопурин	100 мг/м ² ежедневно
Преднизолон	40 мг/м ² ежедневно

Проводится 5 восьмидневных курсов с целью терапии острых лимфобластных лейкозов.

Таблица 2

Протокол ВРП

Препарат	Схема применения
Винкристин	2 мг/м ² внутривенно 1 раз в неделю с 1-го или 3-го дня
Рубомицин	80 мг/м ² в неделю
Преднизолон	40 мг/м ² 1 раз в неделю

Таблица 3

Протокол ЦАМП

Препарат	Схема применения
Циклофосфан	120 мг/м ² /сут
Аметоптерин (метотрексат)	20 мг/м ² ежедневно
6- меркаптопурин	60 мг/м ² ежедневно
Преднизолон	40 мг/м ² ежедневно

Гематологическая картина острых лейкозов может быть представлена в 2 вариантах:

- при выходе бластных клеток в кровь в ней встречаются одновременно молодые – бластные клетки (80–90% лейкоцитарной формулы) и зрелые гранулоциты, моноциты, лимфоциты; однако в мазке крови содержание промиелоцитов и миелоцитов при острых лейкозах невелико и «провал» в формуле между молодыми и зрелыми клетками сохраняется (лейкемический провал);
- если бластные клетки не обрели еще способность к выходу из костного мозга в периферическую кровь, но уже привели к каким-то нарушениям, их достаточно много в костном мозге; при этом, как правило, будут нарушения в составе клеточных элементов крови: лейкопения, анемия, тромбоцитопения либо панцитопения (алейкемическая форма заболевания).

На 2-м этапе диагностики достаточно проведения цитохимических маркерных реакций:

- положительная реакция на судан и пероксидазу (острый миелобластный лейкоз);

- резко положительная реакция на неспецифическую эстеразу (острый монобластный лейкоз);
- положительная реакция на гликоген (острый лимфолейкоз).

При возникновении сомнений проводится пункционное исследование костного мозга.

Следует отметить, что при постановке диагноза острого лейкоза необходимо дифференцировать его тип для выбора тактики лечения и прогноза заболевания.

Лечение

Современные методы терапии острых лейкозов могут гарантировать ремиссию более чем в 80% случаев. Сегодня применяются:

- полихимиотерапия;
- глюкокортикостероиды;
- иммунотерапия;
- трансплантация костного мозга;
- вспомогательные методы: экстракорпоральные (лейкаферез, цитаферез), заместительная терапия, синдромная и симптоматическая терапия.

Принципы полихимиотерапии:

- ударный метод;
- цикличность;
- интенсивность;
- сочетание цитостатических препаратов.

Все химиопрепараты делятся на 2 основные группы:

1-я группа – химические агенты, специфически действующие на клеточный цикл (циклоспецифические) в 1 или нескольких фазах митоза.

2-я группа – это химические вещества, действие которых проявляется независимо от цикла (нециклоспецифические).

Первый этап цитостатической терапии – индукция ремиссии (табл. 1–3).

Наилучший эффект – излечение (или полные ремиссии) – в 80% случаев может наблюдаться при терапии цитозинарабиназидом (100 мг/м²) в сочетании с даунорубицином (45 мг/м²) в течение 3 дней подряд с последующим переходом на обычные комплексы.

Следующая стадия лечения – консолидация ремиссий, когда в случае уменьшения количества бластных клеток при трепанобиопсии костного мозга необходимы закрепление ремиссии с более полной эрадикацией (устранением) лейкозных клеток и сдерживающего влияния на «дремлющую» лейкозную субпопуляцию.

Третий этап – профилактика нейролейкозов – проводится у больных как острыми лимфобластными лейкозами, так и острыми миелоидными лейкозами.

Четвертый этап – лечение в период ремиссии поддерживающей дозой цитостатиков. Например, цитозин арабиназид – 30 мг в неделю или 5-дневными курсами с интервалом в 25 дней, тиогуанин – 40 мг/м².

Прогноз

Прогноз при остром лейкозе во многом зависит от возраста больного и правильного выбора тактики терапии. У больных острым лимфобластным лейкозом ремиссия сроком 5–10 лет достигается в 100% случаев, выздоровление – в 90% случаев. У больных острым миелобластным лейкозом в возрасте до 30 лет – ремиссия в 95% случаев, выздоровление – в 20% случаев.

Литература

1. Альпидовский В.К., Гармаева Т.Ц. Основные аспекты трансфузиологии (у взрослых). Учебно-методическое пособие. – М.: РУДН, 2011. – 44 с.
2. Альпидовский В.К., Гармаева Т.Ц. Миело-пролиферативные заболевания (хронические опухоли миелоидной системы). Учебно-методическое пособие. – М.: РУДН, 2012. – 32 с.
3. Альпидовский В.К., Гармаева Т.Ц. Лимфо-пролиферативные заболевания (опухоли лимфоидной системы). Учебно-методическое пособие. – М.: РУДН, 2012. – 55 с.

4. Воробьев А. И. Руководство по гематологии в 3 томах. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1287 с.

5. Луговская С.А., Козинец Г.И. Гематология пожилого возраста. – М. – Тверь: Триада, 2010. – 194 с.

6. Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. – М.: Медиум, 2011, 312 с.

7. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Под общей редакцией А.И. Воробьева. – М.: Литтерра, 2009. – 688 с.

8. Turgeon M.L. Clinical hematology: theory and procedures. – 2012. – 612 p.

9. Материалы сайта <http://unimedao.ru/product/id/15681>

ACUTE LEUKEMIAS :

CURRENT DIAGNOSTIC TECHNIQUES

T.A. Mukhtarov; V.V. Skvortsov, MD

Volgograd State Medical University

The paper presents the classification of acute leukemias and current views on their clinical presentation, diagnosis, and therapy.

Key words: tumor, hemoblastosis, leukemias, anemia, thrombocytopenia, complete blood counts, bone marrow transplantation.