

УДК 616.155.392-07-03

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ  
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

*А.Р. Раимжанов, И.А. Цопова, Ш.А. Мурзаматова*

На современном уровне рассматриваются этиологические факторы, патогенез и клиническое течение острых лейкозов. Приведены принципы диагностики, данные цитохимии, иммунологии, цитогенетики относительно острых лейкозов и дана их современная классификация ВОЗ. Особое внимание уделено схемам лечения и прогностическим факторам, влияющим на исход и выживаемость больных.

*Ключевые слова:* острый лейкоз; гемобластозы; костный мозг; иммунофенотипирование; цитогенетика; полихимиотерапия; ремиссия; трансплантация костного мозга.

---

**SOME ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF ACUTE LEUKEMIA (LITERATURE REVIEW)**

*A.R. Raimjanov, I.A. Tsopova, Sh.A. Murzamatova*

At the present level it is considered etiological factors, pathogenesis and clinical course of acute leukemia. It is presented the principles of diagnostic data cytochemistry, immunology, cytogenetics relatively acute leukemia and given them a modern classification of WHO. Particular attention is given to treatment regimens and prognostic factors affecting the outcome and survival of patients.

*Keywords:* acute leukemia; hematological malignancies; bone marrow; immunophenotyping; cytogenetics; chemotherapy; remission; bone marrow transplantation.

Острые лейкозы (ОЛ) – это гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови – гемобластозов, которые характеризуются клональным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением нормальных элементов гемопоэза и инфильтрацией ими различных тканей и органов [1]. В современном мире ОЛ занимают одно из первых мест в группе заболеваний системы крови как по частоте, так и по тяжести течения. По урону, наносимому обществу, гемобластозы в экономически развитых странах мира занимают второе место после рака легкого [2, 3]. В структуре заболеваемости гемобластозами острые лейкозы занимают ведущее место, составляя приблизительно 1/3 их общего числа. Мужчины болеют чаще, чем женщины, в соотношении 3:2. Заболеваемость острыми лейкозами в среднем составляет 7–8 случаев на 100 тыс. населения. В 75 % случаев заболевание диагностируется у взрослых, в 25 % – у детей. При этом пики заболеваемости приходятся на возраст 60–69 лет и 3–4 года [4]. Среднее соотношение миелоидных (ОМЛ) и лимфоидных лейкозов (ОЛЛ) составляет 6:1. В детском возрасте 80–90 %

всех случаев заболевания составляют лимфобластные формы (медиана возраста 10 лет), а после 40 лет у 80 % больных выявляют миелоидные варианты (медиана возраста – 60–65 лет) [5].

В Кыргызстане, как и во многих других странах, отмечается тенденция к росту заболеваемости этим грозным недугом, и ежегодно регистрируется около 500 новых случаев гемобластозов, что составляет 4 % всех злокачественных образований. Ежегодный неуклонный рост абсолютного числа больных с впервые установленным диагнозом любого злокачественного новообразования обусловлен улучшением диагностики, ростом доли лиц старшего возраста и истинным повышением заболеваемости злокачественными новообразованиями [6].

Как известно, все гемопоэтические клетки происходят из стволовых клеток, которые в норме саморегулируются и обеспечивают непрерывную продукцию клеток крови в течение всей жизни человека. Еще одна их гениальная способность – участие в регуляции гемопоэза путем дифференцировки в зрелые специализированные клетки, взаимодействие друг с другом и с клетками микроокружения, что позволяет проводить постоянную

замену разрушающихся клеточных элементов крови [7]. Из двух дочерних клеток одна сохраняет свойства стволовых клеток, чтобы гарантировать сохранность пула стволовых клеток, а другая подвергается дифференциации в ответ на «нужду» в гранулоцитах, лимфоцитах, моноцитах, эритроцитах и тромбоцитах [8]. Созревшие клетки крови запрограммированы на апоптоз, тогда как стволовые клетки должны сохраняться для поддержания жизни организма. Эта закономерность нарушается при злокачественных опухолях системы крови. Так, при остром лейкозе опухолевые клетки самообновляются, но не дифференцируются и, следовательно, бластные формы накапливаются без образования из них зрелых потомков. Такая «Теория опухолевой прогрессии лейкозов» разработана академиком А.И. Воробьевым [9].

Сегодня считается общепризнанным факт, что все ОЛ клональны, т. е. возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки, которая может относиться как к очень ранним, так и к коммитированным в направлении различных линий кроветворения клеткам-предшественницам. Именно принадлежность бластных клеток к той или иной линии кроветворения и степень их дифференцировки обуславливают клиническое течение острого лейкоза, а также терапию, эффективность проводимого лечения и прогноз заболевания [10]. При отсутствии дифференцировки и бесконтрольной пролиферации в организме происходит накопление патологических клеток, и через некоторое время лейкозные клетки вытесняют, а затем и замещают кроветворную паренхиму костного мозга и ее нормальное микроокружение [11].

Клиническая картина манифестации острых лейкозов скудна, очень разнообразна и неспецифична. Однако четко ассоциируется с лейкоцитарной инфильтрацией костного мозга, когда опухолевый клон вытесняет нормальные ростки кроветворения и приводит к анемии, тромбоцитопении, гранулоцитопении, состояниями, которые проявляются типичными синдромами:

- *анемический* – развивается вследствие угнетения эритроидного ростка кроветворения, причем, постгеморрагический генез диагностируется у подавляющего большинства больных;
- *геморрагический* – отмечается при угнетении мегакариоцитарного ростка кроветворения и проявляется снижением количества тромбоцитов в периферической крови различной степени выраженности;
- *синдром опухолевой интоксикации* – возникает при наличии и распаде большой опухолевой массы;
- *гиперпластический синдром* – проявляется умеренным и обычно безболезненным увели-

чением лимфоузлов, печени, селезенки в 30–50 % случаев;

- *синдром инфекционных осложнений* – является порой самым первым проявлением острого лейкоза, когда пневмонии, тонзиллиты, инфекции мочевыводящих путей служат поводом для госпитализации больных в стационар, и при обследовании этих больных выявляется ОЛ [12]. Депрессия нормального грануло-, моноцито- и лимфоцитопозеза обуславливает нарушение иммунных реакций организма при лейкозе.

**Этиология** острых лейкозов до конца не установлена. В качестве вероятных факторов рассматриваются генетическая предрасположенность, вирусы, ионизирующая радиация, химические мутагены.

Ранее для дифференциальной диагностики различных вариантов ОЛ большое значение имело цитохимическое исследование препаратов, приготовленных из материала, полученного при стерильной пункции. Цитохимическое исследование клеток крови и пунктатов костного мозга основано на способности некоторых веществ и ферментов, участвующих в клеточном метаболизме, вступать в реакцию с определенными красителями и давать специфическое окрашивание. Международный совет по стандартизации в гематологии рекомендовал использовать в качестве основных цитохимических реакций миелопероксидазу (МРО), судан, гликоген, неспецифическую эстеразу и кислые мукополисахариды [13].

С 1976 г. при постановке диагноза ОЛ используется ФАВ-классификация, предложенная гематологами Франции, США и Англии, по которой:

*Лимфобластные* ОЛ включают 3 варианта: L1, L2, L3.

*Нелимфобластные* ОЛ включают 7 вариантов:

- M0 – острый недифференцированный лейкоз;
- M1 – острый миелобластный лейкоз без признаков созревания клеток;
- M2 – острый миелобластный лейкоз с признаками созревания клеток;
- M3 – острый промиелоцитарный лейкоз;
- M4 – острый миеломонобластный лейкоз;
- M5 – острый монобластный лейкоз;
- M6 – острый эритролейкоз (эритромиелоз);
- M7 – острый мегакариобластный лейкоз.

По литературным данным, из всех подвариантов ОМЛ наиболее часто встречается M2 и M4 [14].

На основании *иммунофенотипирования бластных клеток* ОЛЛ подразделяются следующим образом:

- Т-форма – мембраны бластов имеют маркеры Т-клеток (15–25 % всех форм ОЛЛ);

- В-форма – мембраны бластов имеют маркеры В-клеток (3–5 % всех форм ОЛЛ);
- общий (common) ОЛЛ – бласты экспрессируют общий антиген ОЛЛ, но не имеют других антигенов, свойственных Т- или В-клеточным линиям (60 % всех форм ОЛЛ);
- нуль-ОЛЛ – лейкозные клетки не имеют ни В-, ни Т-маркеров и не экспрессируют общего антигена (10 % всех форм ОЛЛ);
- гибридные формы ОЛЛ – в лейкозных клетках одновременно присутствуют маркеры лимфоидной и миелоидной направленности (1–7 % всех ОЛЛ).

В современной гематологии более приоритетным методом диагностики гемобластозов становится проточная цитофлуориметрия. Применение иммунофенотипирования клеток методом многоцветной проточной цитофлуориметрии позволяет характеризовать клетку по нескольким антигенным детерминантам, вследствие чего определены дифференциально-диагностические критерии острых лейкозов, позволяющие оценить функциональное состояние иммунокомпетентных клеток. На поверхности и в цитоплазме гемопоэтических клеток определено более 150 специфических белков-антигенов, сгруппированных в так называемые кластеры дифференцировки (CD-Cluster of differentiation). Эти поверхностные молекулы являются мембранно-клеточными антигенами (липопотеинами) или рецепторами (антигенами), позволяющими идентифицировать множественные клеточные линии на разных стадиях созревания. CD-молекулы представлены на всех клетках, а не только гемопоэтических [15]. При нарушении или активации клетки эти маркеры, базированные на поверхности большинства классов и подклассов лимфоцитов, становятся более многочисленными и выступающими и собираются группами (кластерами) на мембранах. В процессе созревания лимфоцитов в тимусе они приобретают и теряют поверхностные маркеры или антигены. Определение принадлежности лейкоцитарной клетки к той или иной линии кроветворения основано на положении о том, что опухолевые клетки являются аналогами здоровых и экспрессируют те же дифференцировочные антигены, которые появляются на мембране или в цитоплазме нормальных клеток на разных этапах дифференцировки [16].

Итак, для подтверждения миелоидной природы лейкоза применяют антитела к антигенам CD11, CD13, CD15, CD33, CDw65 и MPO. Коэкспрессия CD14 и CD64 характерна для миеломоно- и монобластных лейкозов. Для диагностики мегакариобластного лейкоза используют моноклональные

антитела к специфичным маркерам тромбоцитов и мегакариоцитов – CD41, CD42, CD61.

Для подтверждения В-клеточной природы ОЛ используют моноклональные антитела к цитоплазматическим CD22 и CD19, цитоплазматическим и мембранным CD79a, CD10 и иммуноглобулинам.

*Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы* диагностируют, оценивая экспрессию цитоплазматических CD3, CD2, CD7, CD5, CD1a и коэкспрессию CD4 и CD8 [17].

При первичной постановке диагноза примерно половина пациентов ОЛ имеет, по крайней мере, одну *цитогенетическую аберрацию*. В течение последнего десятилетия аберрации на молекулярно-генетическом уровне все чаще выявляются при ОМЛ [18]. Наиболее часто встречающиеся при острых лейкозах поломки хромосом представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Наиболее частые аномалии хромосом при острых лейкозах.  
Хромосомная аномалия – вариант острого лейкоза

Хромосомная аномалия	Вариант острого лейкоза	Хромосомная аномалия	Вариант острого лейкоза
t (8;21)	M2	t (9;22)	Общий вариант ОЛЛ
t (15;17)	M3	t (7;12)	В-варианты ОЛЛ
t (3;5)	M2; M6	t (9;12)	-"
inv (16)	M1; M2	t (1;19)	-"
t (9;22)	M1; M2	t (8;14)	-"
t (6;9)	M2; M4	t (8;12)	-"
t (9;11)	M4; M5	t (2;8)	-"
t (8;16)	M5b	t (11;14)	Т-варианты ОЛЛ
inv (3)	M1; M2; M4; M7	t (10;14)	-"
-7/7q-	M1; M2; M3;M4;M5	t (8;14)	-"
5q-	M1; M2; M3; M4	t (1;14)	-"
		inv (14)	-"
		7	-"
		7q+	-"

Цель современной терапии острых лейкозов – излечение. За последние 40 лет в терапии острых лейкозов были достигнуты значительные успехи и в среднем при всех ОМЛ полная ремиссия составляет 60–70 %. В период индукции ремиссии погибают 10–15 % больных и у 15–20 % определяются резистентные формы лейкозов. Пять лет без рецидива живут около 25–30 % больных, у которых достигнута ремиссия. Что касается пациентов с ОЛЛ, то в настоящее время полная ремиссия до-

Таблица 2 – Программы полихимиотерапии острых лейкозов у взрослых больных

Программа, длительность курса, препараты	Доза и способ введения
«7 + 3» — 7 дней Алексан	120 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно капель но в течение 2 ч, 2 раза в день ежедневно
Рубомицин РОАП – 5 дней	45 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно струйно первые 3 дня курса
Рубомицин	45 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно струйно в первые 3 дня курса
Винкрестин	1,4 мг/м <sup>2</sup> · внутривенно в первые 3 дня курса
Алексан	100 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно капельно 2 раза в день ежедневно
Преднизолон ТРАП – 5 дней	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
Тиогуанин	100 мг/( м <sup>2</sup> · сут) внутрь ежедневно
Рубомицин	45 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно в первые 3 дня курса
Алексан	100 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно капельно ежедневно 2 раза в день
Преднизолон ПОМР – 5 дней	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
6-меркаптопурин	500 мг/( м <sup>2</sup> · сут) внутривенно ежедневно
Винкрестин	2 мг внутривенно в 1-й день курса
Метотрексат	7,5 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно ежедневно
Преднизолон ЦОАП – 5 дней	200 мг/сут внутрь ежедневно
Циклофосфан	120 мг/( м <sup>2</sup> · сут) внутривенно ежедневно
Винкрестин	1,4 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день курса
Алексан	100 мг/( м <sup>2</sup> · сут) внутривенно капельно 2 раза в день ежедневно
Преднизолон ЦВАМП – 10 дней	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
Циклофосфан	200 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно или внутримышечно 2 раза в день через день
Винкрестин	1,4 мг/м <sup>2</sup> внутривенно во 2-й и 9-й дни курса
Аметоптерин	20 мг/м <sup>2</sup> внутривенно, внутримышечно в 1-й, 5-й и 9-й дни курса
6-меркаптопурин	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
ЦВЛАМП – 10 дней	–
Циклофосфан	250 мг/(м <sup>2</sup> · сут) внутривенно или внутримышечно через день
Винкрестин	1,4 мг/м <sup>2</sup> внутривенно во 2-й и 9-й дни курса
L-аспарагиназа	10 000 МЕ внутривенно капель, но ежедневно
6-меркаптопурин	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
АЛАПС – 10 дней	–
Алексан	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
L-аспарагиназа	10 000 МЕ внутривенно, капельно ежедневно
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
Спиробромин	300 мг/м <sup>2</sup> внутривенно или внутримышечно ежедневно

стигается у 75–80 % взрослых больных, но лишь 30–40 % из них переживают пятилетний рубеж без рецидива [19].

Основным методом лечения больных с ОЛ на сегодня является полихимиотерапия (таблица 2), которая включает несколько этапов [20]:

- индукцию ремиссии;
- консолидацию ремиссии;
- профилактику нейтролейкемии;
- терапию поддержания ремиссии;
- сопроводительную терапию (детоксикационная и противорвотная терапия, предотвращение синдрома бластного лизиса, лечение

инфекционных осложнений, некротической энтеропатии, лечение анемии и геморрагического синдрома, цитостатической болезни) позволяющую повысить качество жизни больных в период проведения полихимиотерапии и дающую возможность проведения непрерывного курсового лечения [21].

Заметим, что вместо александра может применяться цитозар или цитарабин. Вместо рубомицина могут быть использованы карминомицин по 10 мг/м<sup>2</sup>, адриабластин по 20 мг/м<sup>2</sup>, акларубидин по 25 мг/м<sup>2</sup>, даунорубидин по 60 мг/м<sup>2</sup>, идарубидин по 12 мг/м<sup>2</sup>, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно или дру-

гие противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда в адекватных лечебных дозах [22].

В периоде индукции ремиссии параллельно проводится и лечение нейролейкоза путем эндолумбального введения указанных выше цитостатических средств при каждом курсе реиндукции. Целесообразно применять последующее облучение головы в суммарной дозе 24 Гр по стандартной методике. Профилактика нейролейкоза заключается в 5-кратном интратекальном введении метотрексата (или в сочетании с цитарабином) с интервалом 3–4 дня в зависимости от переносимости [23].

Принципиально новым подходом к лечению острых лейкозов является трансплантация костного мозга (ТКМ). При аллогенной ТКМ донорским костным мозгом полностью заменяются пораженные клетки реципиента. Для трансплантации аутологичного костного мозга он заготавливается в период полной клинико-гематологической ремиссии больного. Для обеспечения приживления донорского и аутологичного костного мозга до осуществления миелотрансплантации применяются специальные программы иммунодепрессивной подготовки, которые одновременно обеспечивают также максимальную эрадикацию остаточной лейкозной популяции. В качестве предтрансплантационной подготовки наиболее часто используется сочетание химиопрепаратов (циклофосфан + бисульфат) или химиопрепаратов с тотальным облучением тела. При этом суммарная доза циклофосфана составляет 120 мг/кг, а бисульфата – 16 мг/кг, тотального фракционированного облучения тела – 12 Гр за 6 сеансов. Донором костного мозга обычно является родственник больного, идентичный с ним по антигенам HLA A, B, C, DR и ареактивный в смешанной культуре лимфоцитов. Совместимость по ABO и резус-фактору не является обязательной, но при этом перед трансплантацией ABO-несовместимого костного мозга больному осуществляют повторные плазмообмены, а из костномозговой взвеси тщательно удаляют эритроциты. Оптимальным сроком ТКМ при острых нелимфобластных лейкозах является период 1-й полной клинико-гематологической ремиссии, при лимфобластном варианте — также во 2-й и последующие ремиссии [24].

Приживление миелотрансплантата при аллогенной ТКМ возможно уже через 2 недели после пересадки. Контроль за приживлением осуществляется по эритроцитарной метке, половому хроматину, изоэнзимам, кариологическим признакам [5].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи, позволившие считать ОЛ потенциально излечимым заболеванием, в настоящее время большое внимание уделяется поиску подходов к улучшению результатов диагностики и лечения: изучению биологических особенностей ОЛ, поиску факторов прогноза с разработкой дифференциро-

ванных программ терапии в соответствии с вариантами заболевания, оптимизации сопроводительного лечения.

#### Литература

1. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 1. 280 с.
2. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. / под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1264 с.
3. Раимжанов А.Р. Острые лейкозы: методические рекомендации / А.Р. Раимжанов, Э.К. Макимбетов, И.А. Цопова и др. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2006. 31 с.
4. Гематология / под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. СПб.: СпецЛит, 2008. 543 с.
5. Варшавский А.В. Динамика заболеваемости гемобластомами в Республике Башкортостан (1999–2008 гг.) / А.В. Варшавский // Медицинский Вестник Башкортостана. 2010. № 3. С. 12–15.
6. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 2007. 1120 с.
7. Савченко В.Г. Программное лечение лейкозов / В.Г. Савченко. М., 2008. 487 с.
8. Луговская С.А. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов / С.А. Луговская. Тверь: ООО «Триада», 2005. 168 с.
9. Почтарь М.Е. Цитохимическая диагностика в лабораторной гематологии / М.Е. Почтарь. М.: Триада X, 2004. 80 с.
10. Foon K.A. Immunologic classification of leukemia and lymphoma // Blood. 1986. Vol. 68. № 1. P. 1–31.
11. Marcucci G. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 29. № 5. P. 475–486.
12. Плотникова С.В. Прогностическая значимость маркеров системного воспаления при острых лейкозах: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Плотникова. Уфа, 2015. 143 с.
13. [http://lekmed.ru/bolezni/opyholi/ostrye-leikozy\\_2.html](http://lekmed.ru/bolezni/opyholi/ostrye-leikozy_2.html)
14. Усенова А.А. Эпидемиологические особенности лейкозов в Кыргызстане: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Усенова. Бишкек, 2007. 25 с.
15. Дроздова М.В. Заболевания крови / М.В. Дроздова. М.: Медицина, 2009. 407 с.
16. Диагностика болезней внутренних органов / под ред. А.Н. Окорочкова. М.: Мед. лит., 2013. Т. 4. 512 с.
17. Антонушкина О.И. Анализ эффективности лечения больных острыми лейкозами / О.И. Ан-

- тонушкина // Тихоокеанский медицинский журнал. 2007. № 3. С. 39–40.
18. Лечение болезней внутренних органов / под ред. А.Н. О कोरोкова. М.: Мед. лит., 2006. Т. 3. Кн. 2. 480 с.
  19. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / В.А. Руднов // Интенсивная терапия. 2006. Т. 1. № 5. С. 4–8.
  20. R. Hoffman, E.J. Benz, S.J. Shattil et al. Hematology: Basic Principles and Practice. London: Churchill Livingstone, 2011. 2560 p.
  21. Сафуанова Г.Ш. Сопроводительное лечение больных гемобластозами: методическое пособие / Г.Ш. Сафуанова, В.И. Никуличева, Д.Х. Калимуллина; под ред. Г.Ш. Сафуановой. Уфа, 2006. 21 с.
  22. Congdon K.L. Divide and conquer: how asymmetric division shapes cell fate in the hematopoietic system // Curr. Opin. Immunol. 2008. Vol. 20. № 3. P. 302–307.
  23. Liesner R.J. ABC of clinical haematology: The acute leukaemias // B.M.J. 1997. Vol. 314. № 7082. P. 733–736.
  24. Docke W.D., Hoflich C., Davis K.A. et al. Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLADR expression: a multicenter standardized study // Clin. Chem. 2005. Vol. 51. № 12. P. 2341–2347.