САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

А. Н. Богданов
Т. Г. Кулибаба

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

МЕДИЦИНА

УДК 616.155.392
ББК 55.6
Б73

Рецензенты:

Заслуж. деят. науки РФ, академик РАН,
д-р мед. наук, проф. *В. И. Мазуров*
(Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И. И. Мечникова);
д-р мед. наук, проф. *А. Ш. Румянцев* (С.-Петерб. гос. ун-т)

Рекомендовано к изданию
Учебно-методической комиссией медицинского факультета
Санкт-Петербургского государственного университета

Богданов А. Н., Кулибаба Т. Г.

Б73 Острые и хронические лейкозы. — СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2019. — 116 с.

ISBN 978-5-288-05935-3

В учебном пособии кратко изложены физиология гемопоэза, классификация, этиология и патогенез опухолей системы крови, методы исследования, использующиеся в клинической гематологии. Основное внимание уделено клинической картине, интерпретации лабораторных и инструментальных данных, дифференциальной диагностике и принципам лечения наиболее распространенных онкогематологических заболеваний. Соответствующие разделы пособия снабжены ситуационными задачами.

Для студентов старших курсов медицинских факультетов, может быть полезно специалистам, интересующимся проблемами гематологии.

УДК 616.155.392
ББК 55.6

ISBN 978-5-288-05935-3

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2019
© А. Н. Богданов, Т. Г. Кулибаба, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 4
Введение 5
Нормальный гемопоэз 8
Классификация гемобластозов 12
Этиология 13
Патогенез 14
Методы обследования 16
Клиническое обследование 16
Лабораторные и инструментальные исследования 18
Острые лейкозы 38
Миелодиспластические синдромы 57
Миелопролиферативные новообразования 62
Хронический миелолейкоз 63
Истинная полицитемия 70
Первичный миелофиброз 76
Эссенциальная тромбоцитемия 80
Лимфопролиферативные заболевания 83
Лимфома Ходжкина 87
Неходжкинские лимфомы 93
Хронический лимфолейкоз 98
Множественная миелома 107
Заключение 114
Литература 115

ПРЕДИСЛОВИЕ

Опухоли системы крови представляют собой большую группу заболеваний со сходными этиологией и патогенезом, полиморфной клинической картиной, разными лабораторными и инструментальными данными, методами лечения и прогнозом.

Последние годы характеризуются как описанием новых нозологических форм, увеличением количества больных со злокачественными новообразованиями крови, так и внедрением новых методов диагностики и лечения, что приводит к улучшению результатов. Еще недавно достижение полной ремиссии у больного острым лейкозом было предметом гордости врача, а длительная безрецидивная выживаемость наблюдалась крайне редко. В настоящее время полная ремиссия при наиболее агрессивных формах гемобластозов является нормой, разработаны методы лечения, которые позволяют не только добиться длительной безрецидивной выживаемости у большинства пациентов, но и минимизировать побочные эффекты терапии.

В связи с прогрессом гематологии необходимо изложить целевой аудитории современные представления об этиологии, патогенезе, классификации гемобластозов, алгоритмах обследования пациентов. Большое значение имеют методики, которые позволили значительно улучшить диагностические возможности обследования этой сложной группы пациентов: иммунофенотипирование, иммуногистохимические, цитогенетические, молекулярно-генетические и радиологические методы.

Основное внимание в пособии уделено этиологии, патогенезу, клинической картине, лабораторным и инструментальным методам исследования, диагностике (в том числе дифференциальной), принципам лечения наиболее распространенных опухолей системы крови. Для улучшения усвоения материала в конце разделов пособия представлены вопросы для самостоятельной подготовки, типичные анализы крови и ситуационные задачи.

В данном учебном пособии авторы представили современные данные в форме, доступной для студентов старших курсов.

НОРМАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ

Кровь состоит из плазмы (55–60 %) и форменных элементов (40–45 %), ее объем у взрослого человека составляет 5–5,5 л ($^1/_{13}$ массы тела). Кровь является наиболее обновляемой тканью организма: на протяжении всей жизни ежедневно образуется более 10^{11} клеток.

Гемопоэз (кроветворение) — процесс последовательных делений и дифференцировок клеток в костном мозге, в результате которого образуются зрелые форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты). У взрослого человека кроветворный костный мозг находится в плоских костях (череп, позвонки, ребра, грудина, кости таза) и проксимальных эпифизах бедренных и плечевых костей. Отношение числа клеток-предшественниц в составе костного мозга к зрелым клеткам периферической крови остается постоянным в течение жизни. Масса красного костного мозга составляет около 1400 г (что соответствует массе печени).

Гемопоэтические клетки отличаются большим разнообразием и выполняют важные функции в организме: дыхательную (транспорт кислорода эритроцитами), гемостаз (тромбоциты), защитную (лейкоциты). Современная схема кроветворения человека представлена на *рис. 1*.

Родоначальницей всех клеток крови является стволовая кроветворная клетка, которая обладает способностью к дифференцировке по всем росткам кроветворения и самоподдержанию (воспроизведению дочерних стволовых клеток, идентичных родительским, для поддержания гемопоэза). Значительная часть стволовых кроветворных клеток находится в покоящемся состоянии и вступает в митоз по мере необходимости в клетках того или иного ростка кроветворения.

Ближайшими потомками родоначальных кроветворных клеток являются клетки-предшественницы миелопоэза и лимфопоэза. Клетки лимфоидного ряда дифференцируются в конечном счете в *Т*- и *В*-лимфоциты, миелоидного ряда — в моноциты, гранулоциты, эритроциты и мегакариоциты. Эти клетки-предшественницы облада-

ют более низким дифференцировочным потенциалом, чем стволовая кроветворная клетка.

Следующим классом клеток-предшественниц в лимфоидном ряду являются пре-*Т*- и пре-*В*-клетки, в миелоидном — колониеобразующие клетки (КОЕ; название связано с их способностью образовывать в культуре колонии из клеток различных типов). По мере созревания дифференцировочный потенциал клеток уменьшается: КОЕ могут дифференцироваться в клетки эритроидного, гранулоцитарного, моноцитарного и мегакариоцитарного рядов (ЭГММ), затем в ростки эритропоэза и гранулоцитопоэза (ЭГ). Морфологически все клетки-предшественницы неразличимы и могут идентифицироваться при иммунофенотипировании и колониеобразовании.

Первыми морфологически распознаваемыми клетками являются бласты. Созревание клеток происходит в процессе деления. Например, миелоциты делятся два раза, второе деление является завершающим, после чего клетки созревают без деления, последовательно превращаясь в метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный гранулоцит. Зрелые моноциты, в отличие от клеток гранулоцитарного ряда, способны к делению и могут превращаться в макрофаги. Все клетки эритроидного ряда, за исключением оксифильных нормоцитов, делятся дифференцируясь. Оксифильные нормоциты превращаются в ретикулоциты в результате выталкивания ядра.

После завершения процесса созревания клетки из костного мозга попадают в кровеносное русло, длительность нахождения в котором зависит от их вида (от нескольких часов до нескольких месяцев). Свою основную функцию эритроциты и тромбоциты выполняют в кровеносном русле, а гранулоциты и макрофаги — в тканях.

Для нормального гемопоэза необходимо взаимодействие стволовых кроветворных клеток, кроветворного микроокружения и гемопоэтических ростовых факторов. Кроветворное микроокружение представляет собой строму (макрофаги, фибробласты, ретикулярные и эндотелиальные клетки) и экстрацеллюлярный матрикс (фибронектин, гемонектин, коллаген) костного мозга, выполняющие несколько функций: механическую (сохранение структуры костного мозга), индукцию пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток, продукцию ростовых факторов.

Гемопоэтические ростовые факторы и цитокины продуцируются различными клетками (кроветворные клетки, клетки стромы, почки и печени) и способствуют пролиферации и дифференцировке клеток-предшественниц. Ростовые факторы — это гликопротеины, которые обеспечивают самообновление стволовых кроветворных клеток, про-

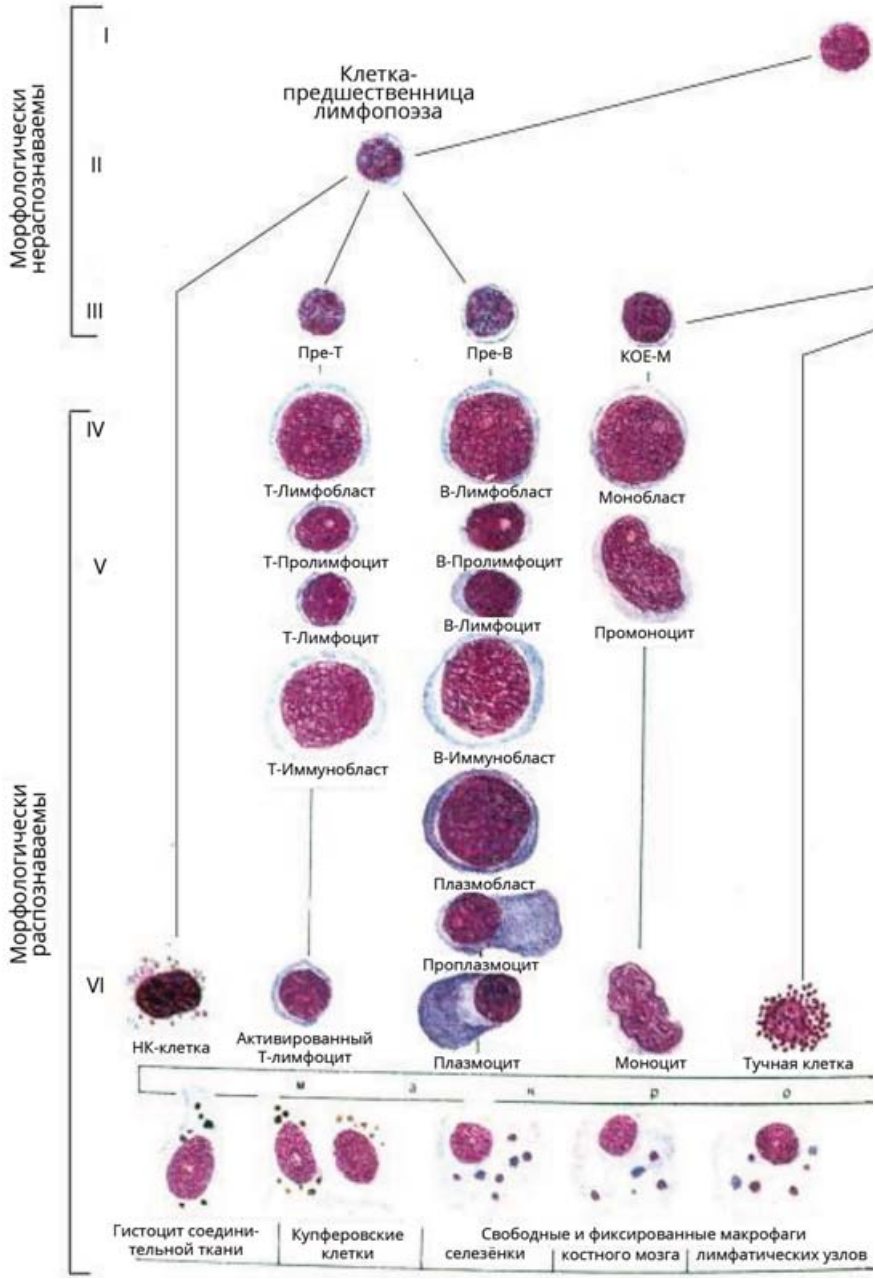
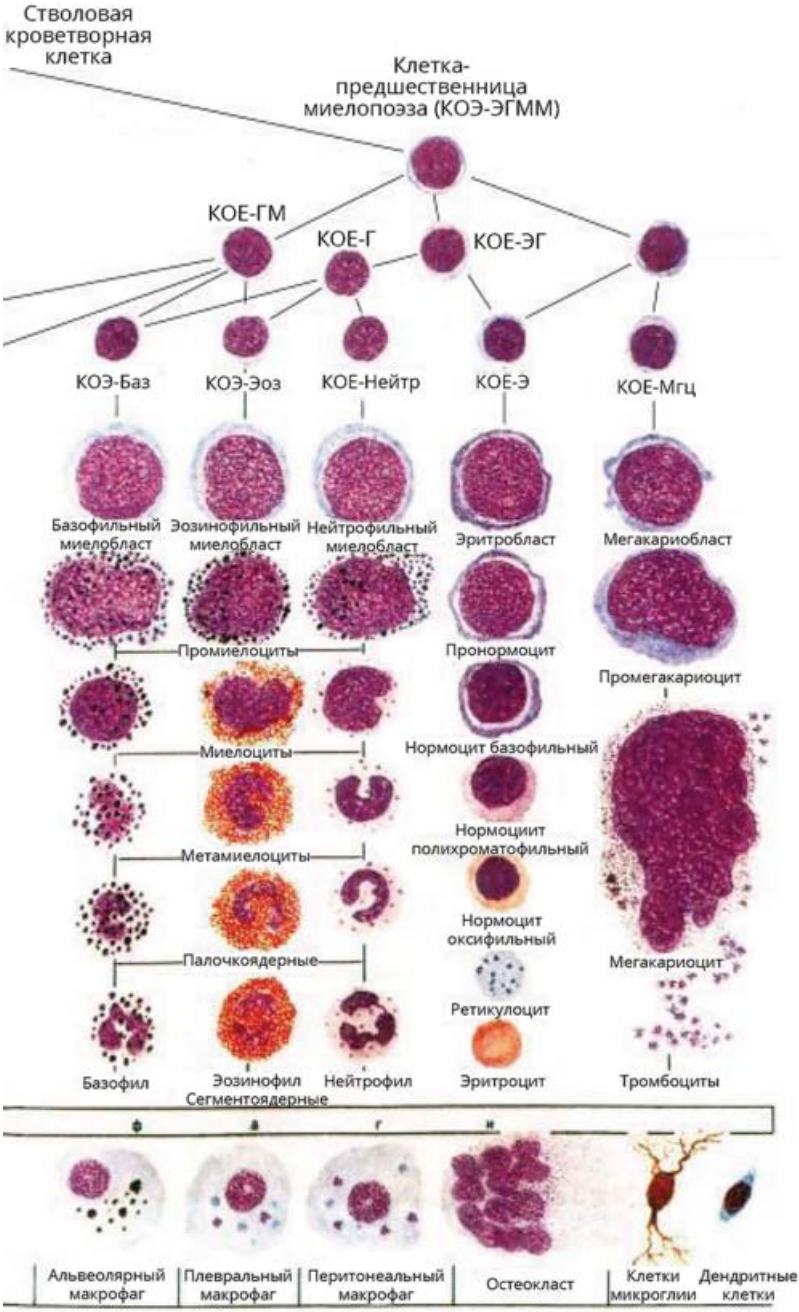


Рис. 1. Современная схема кроветворения. КОЕ — колониеобразующая единица; кариоцитов; Г — гранулоцитов; ГМ — гранулоцитов и моноцитов; ЭГ — эритроцитов эозинофилов; Нейтр — нейтрофилов; Э — эритроцитов; Мгц — мегакариоцитов;



ЭГММ — клетка-предшественница эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, мега- и гранулоцитов, ЭМгц — эритроцитов и мегакариоцитов; Баз — базофилов; Эоз — М — моноцитов [Богданов А. Н., Мазуров В. И. (ред), 2008]

лиферацию и дифференцировку различных клеток-предшественниц, регуляцию функции дифференцированных клеток. Цитокины также относятся к гликопротеинам, выделяются лимфоцитами и моноцитами и оказывают большое влияние на кроветворение, иммунные реакции и опухолевую инвазию.

Для кроветворения необходимы также витамины группы *B*, фолиевая кислота, микроэлементы (железо, медь, магний). К важным факторам регуляции гемопоэза относится апоптоз (запрограммированная физиологическая гибель клеток), задачами которого является поддержание гомеостаза, элиминация аутореактивных иммунных клеток, клеток с необратимыми повреждениями или представляющих по каким-либо причинам угрозу для организма. Помимо стимуляторов гемопоэза, существует система ингибиторов, участвующих в регуляции кроветворения.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

В 2016 г. ВОЗ приняла последнюю классификацию онкогематологических заболеваний, включающую более 100 нозологических форм.

Основные группы онкогематологических заболеваний:

— миелопролиферативные заболевания (хронические миелолейкозы и др.);
— миелодиспластические синдромы;
— острые миелоидные лейкозы;
— лимфобластные лейкозы/лимфомы;
— лимфома Ходжкина;
— опухоли из зрелых *B*-клеток (хронический лимфолейкоз, множественная миелома и др.), *T*-клеток и *NK*-клеток, или неходжкинская лимфома.

При миелопролиферативных заболеваниях наблюдают пролиферацию зрелых клеток миелоидного ряда (гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов). Миелодиспластические синдромы сопровождаются качественными изменениями кроветворения и вероятностью трансформации в острые миелоидные лейкозы.

Острые миелоидные лейкозы — опухоли из бластных клеток миелоидного ряда.

Лимфобластные лейкозы/лимфомы развиваются из лимфоидных бластных клеток. Название обусловлено тем, что первично поражается костный мозг (лейкоз) или лимфатический узел (лимфома). В раз-

вернутой стадии, которая наступает очень быстро, бласты находятся в костном мозге и всех лимфоидных органах, различия между лейкозом и лимфомой нивелируются. Течение заболевания аналогично острому миелоидному лейкозу и не зависит от первичной локализации бластных клеток.

Лимфома Ходжкина выделяется по морфологическим и клиническим особенностям.

Опухоль из зрелых клеток лимфоидного ряда (*B, T*, или *NK*), или неходжкинская лимфома, включают более 50 нозологических форм. В эту группу входит гемобластоз, субстратом которого являются трансформированные лимфоидные клетки. Как при лимфобластных лейкозах/лимфомах, при неходжкинских лимфомах разделение на лейкозы и лимфомы не отражает всех особенностей их течения. Например, в эту группу входят хронические лимфолейкозы/лимфомы из малых лимфоцитов. При поражении костного мозга и увеличении содержания лимфоцитов в крови диагностируют лимфолейкоз, при выявлении лимфоцитов в биоптате лимфатического узла — лимфому из малых лимфоцитов. Течение и лечение в обоих случаях идентично.

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной гемобластозов являются канцерогенные факторы, которые воздействуют на геном кроветворной клетки и приводят к нарушению ее нормальной генетической программы. У конкретного больного этиологию заболевания в большинстве случаев выявить не удается.

Основными канцерогенами являются некоторые физические, химические факторы и онкогенные вирусы.

Физические факторы (радиоактивные изотопы, рентгеновские и ультрафиолетовые лучи) приводят к прямому или опосредованному через свободные радикалы повреждению ДНК, что увеличивает риск развития гемобластозов.

Химическими факторами, которые могут приводить к развитию гемобластозов, являются многие вещества (мышьяк, кобальт, ароматические углеводороды, например, бензол) и цитостатические препараты (хлорамбуцил, циклофосфамид, прокарбазин, этопозид, ломустин, тенипозид). Большинство химических веществ относятся к проканцерогенам и становятся истинными канцерогенами, повреждающими геном клетки, только после трансформации в организме. Конечными канцерогенами, которые вызывают изменения в геноме

нормальной клетки и приводят к ее трансформации в опухолевую, являются алкилирующие соединения и свободные радикалы ряда веществ.

Онкогенные вирусы встраиваются в геном кроветворных клеток и вызывают их опухолевую трансформацию.

Генетическая предрасположенность сама по себе не вызывает гемобластозы, но создает условия для реализации действия канцерогенов. Выявлены генетические дефекты, повышающие риск развития онкогематологических заболеваний, в частности аномалии генов репарации ДНК (это приводит к повышению чувствительности к канцерогенам) и дефекты генов-супрессоров опухолевого роста (белок *p*53).

Ряд генетически обусловленных заболеваний (синдром Дауна, анемия Фанкони, синдром Луи-Бар) сопровождается высокой частотой развития острых лейкозов и неходжкинской лимфомы.

Описаны семьи и этнические группы с высокой частотой развития хронического лимфолейкоза. Это связано, вероятно, со снижением резистентности хромосом гемопоэтических клеток к действию мутагенов.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез гемобластозов представляет собой многоступенчатый процесс трансформации нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую вследствие изменения генетической программы. В результате воздействия канцерогенов на гемопоэтическую клетку в ее геноме нарушается соотношение онкогенов и антионкогенов: стимулируются онкогены и/или снижается экспрессия антионкогенов.

Процесс опухолевой трансформации происходит в несколько этапов:

— взаимодействие канцерогенов с протоонкогенами и антионкогенами (супрессорами опухолевого роста);
— подавление активности антионкогенов и превращение протоонкогенов в онкогены;
— синтез онкобелков, что приводит к опухолевой трансформации клетки;
— деление опухолевой клетки, что приводит к образованию клона атипичных клеток.

Клетки гемобластоза представляют собой клон — потомство одной опухолевой клетки. Клон имитирует структуру нормального ге-

мопоэза: клетки гемобластоза способны к пролиферации и самоподдержанию (лейкозные стволовые клетки), часть опухолевых клеток находится в покоящемся состоянии (как нормальные кроветворные стволовые клетки). Покоящиеся опухолевые стволовые клетки не поддаются воздействию цитостатических препаратов и образуют резидуальную (остаточную) опухолевую массу, которая может приводить к рецидиву заболевания.

Опухолевые клетки при гемобластозах характеризуются атипизмом, то есть отличаются от нормальных гомологов. Выделяют тканевой (нарушение структуры опухолевой ткани) и клеточный атипизм, включающий морфологический (нарушение структуры клеток опухоли), биохимический (нарушения метаболизма) и функциональный атипизм (опухолевые клетки неспособны выполнять функции нормальных клеток крови). Нарастание атипизма клеток приводит к появлению новых клонов, устойчивых к ранее эффективной терапии, увеличению количества патологических клеток, угнетению нормального кроветворения и метастазированию опухоли.

Опухолевые клетки обладают намного большей пролиферативной способностью, чем нормальные стволовые клетки. Это приводит к образованию большого объема опухолевой массы. Лабораторные признаки лейкоза возникают при количестве онкоклеток около 10^{11}, клинические симптомы (общая слабость, потливость, снижение массы тела, повышение температуры) — 10^{12} клеток, то есть около килограмма.

Накопление опухолевых клеток приводит к угнетению нормального кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Характерное для гемобластоза вовлечение органов и систем обусловлено метастазированием опухолевых клеток. При лейкозе (первичное поражение костного мозга) это приводит к развитию лимфаденопатии, спленомегалии, гепатомегалии, а также вовлечению других органов. При лимфоме (первичное поражение лимфатических структур) опухолевые клетки метастазируют в костный мозг. Это называется лейкемизацией лимфомы, и на этом этапе различия между лейкозом и лимфомой нивелируются.

Таким образом, все опухоли системы крови представляют собой клон (потомство одной трансформированной клетки), который характеризуется тканевым и клеточным атипизмом и опухолевой агрессией (появление новых клонов, резистентных к проводимой терапии, подавление нормального гемопоэза, метастазирование в различные органы и ткани).