

Клинико-лабораторная диагностика острых лейкозов

Острые лейкозы (ОЛ)— это гетерогенная группа опухолевых заболеваний, в основе которых лежит образование клона злокачественных (бластных) клеток, имеющих общую клетку-предшественницу. Бласты инфильтрируют костный мозг, вытесняя постепенно нормальные гемопоэтические клетки, что приводит к резкому угнетению кроветворения

В 1976 году франко-американо-британская группа (FAB) разработала классификацию ОЛ. В её основе лежали морфологические и цитохимические характеристики клеток костного мозга и периферической крови. Позднее рабочая группа экспертов ВОЗ переработала эту классификацию, которая выделила формы острых лейкозов, отличающиеся определенным прогнозом, но и она до сих пор не вмещает в себя все многообразие форм.

ОЛ составляет 2-3% злокачественных опухолей человека. Заболеваемость ОЛ в среднем составляет 3-5 случаев на 100 тысяч населения. В 75% случаев заболевание диагностируется у взрослых, в 25%- у детей. Среднее соотношение миелоидных и лимфоидных ОЛ составляет 6:1; у взрослых старше 40 лет 80% составляют миелоидные, в то время как у детей 80-90% диагностируются лимфоидные формы ОЛ. По данным канцер-регистра Украины заболеваемость среди мальчиков составляет-50,8%, а девочек-45,9%.

В последние десятилетия увеличилась 5-летняя выживаемость больных острыми лейкозами, — это обусловлено тем, что качество диагностики улучшилось, а также введением новых стандартов и технологий лечения. Пятилетняя выживаемость зависит от типа лейкоза и возраста пациентов, так у детей она составляет - 65 - 75%; у пациентов моложе 55 лет - 40 - 60%; и у пациентов старше 55 лет – 20%.

В большинстве случаев причину возникновения лейкозий установить не удастся. В настоящее время обсуждаются следующие этиологические факторы: ионизирующее излучение, действие химических веществ (бензола,

пестицидов, гербицидов, цитостатиков); вирусная теория; генетическая предрасположенность (исследования генома заболевших выявили, что некоторые аллельные варианты генов *IKZF1*, *ARID5B*, *CEBPE* и *CDKN2A* ассоциированы с повышенным риском развития ОЛ).

Согласно классификации FAB (1976-1982) острые лейкозы подразделяют на следующие варианты.

1. Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ)

- L₁ – с малыми размерами бластов.
- L₂ – с гетерогенными размерами бластов.
- L₃ – с бластными клетками типа клеток при лимфоме Беркитта.

2. Острая миелобластная лейкемия (ОМЛ)

- M0-острая миелоидная лейкемия с минимальными признаками дифференцирования (недифференцированный).
- M1- острая миелоидная лейкемия без признаков вызревания.
- M2- острая миелоидная лейкемия с признаками вызревания.
- M3- острая промиелоцитарная лейкемия.
- M4- острая миеломоноцитарная лейкемия.
- M5- острая моноцитарная лейкемия.
- M6- эритролейкемия.
- M7-острая мегакариобластная лейкемия.

3. Миелодиспластический синдром (МДС)

- рефракторная анемия (РА);
- рефракторная анемия с избытком кольцевых сидеробластов или сидеробластная анемия;
- рефракторная анемия с избытком бластов (РАИБ);
- рефракторная анемия с избытком бластов и бластной трансформацией (РА ИБТ);
- хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

Выделяют основные клинические синдромы острых лейкозов: гиперпластический, геморрагический, анемический, интоксикационный и

инфекционных осложнений. Клинические проявления острых лейкозов разнообразны и неспецифичны, они определяются: степенью угнетения нормального кроветворения, локализацией лейкозных инфильтратов и интоксикацией.

В клиническом течении острых лейкозов выделяют следующие стадии:

1 стадия - развернутых клинических проявлений;

2 стадия - ремиссия:

а) полная клинико-гематологическая;

б) неполная ремиссия.

3 стадия - рецидив.

4 стадия – терминальная - завершающий этап опухолевой прогрессии.

Первая стадия – развернутых клинических проявлений характеризуется следующими лабораторными показателями: анемия, тромбоцитопения; число лейкоцитов: до $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше; у большинства больных (у 80-90%) - обнаруживаются в периферической крови бласты; у 30% пациентов – выявляются единичные бластные клетки; характерен «лейкемический провал» в лейкоцитарной формуле.

Решающим для постановки диагноза является изучение миелограммы. При морфологическом исследовании обнаруживается, как правило, гиперклеточный костный мозг с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками: от 20% (достаточного количества для постановки диагноза «лейкоз») до тотального замещения ими костного мозга.

Вторая стадия- ремиссия:

а) Полная клинико-гематологическая: характеризуется нормализацией клинических симптомов в течение 1 месяца. Нормализация крови: гемоглобин $>100 \text{ г/л}$, тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$. При изучении миелограммы допускается не более 5% бластов и не более 30% лимфоцитов. Это связано с тем, что микроформы бластов при морфологической оценке включаются в число бластных клеток.

б). Для не полной клинико-гематологической ремиссии характерны: нормализация клинической картины и крови. Однако в костном мозге допускается не более 20% бластных клеток.

Третья стадия – рецидив, во время которого происходит реверсия лейкозного процесса к прежним показателям, клинические симптомы более выражены. В эту фазу имеет место выход лейкозных клеток из-под влияния цитостатиков.

Четвертая стадия – терминальная - завершающий этап опухолевой прогрессии, истощение костного мозга.

Для лабораторной диагностики острых лейкозов и уточнения их морфо-иммунологических вариантов применяется комплексное обследование пациентов, которое включающее следующие современные исследования:

- Цитоморфологические исследования периферической крови и костного мозга;
- Цитохимические исследования: пероксидаза, щелочная и кислая фосфатаза, липиды, ШИК-реакция, неспецифическая эстераза.
- Иммунофенотипирование клеток — это определение маркеров, кластеров дифференцировки (Cluster designation-CD) на поверхности клеток и внутриклеточно с целью определения линейности, принадлежности клеток к той или иной субпопуляции. Метод иммунофенотипирования гемобластозов основан на сопоставлении морфофункциональных характеристик бластных клеток и нормальных клеток гемопоэза. По набору мембранных и цитоплазматических антигенов (CD) можно установить линейную принадлежность и стадию дифференцировки бластов. В результате проведения исследования выявляется фенотип бластных клеток и представляется возможным определение варианта лейкоза.

Иммунофенотипирование включает набор антигенов для диагностики:

1. Линейно неограниченные антигены: - CD34, CD38, HLA- DR.
2. Миелоидные антигены: - CD13, CD33, CD117, CD15

3. Моноцитарные антигены: - CD36, CD14, CD64
 4. В-лимфоидные антигены: CD19, CD22, CD10, CD20, тяжелая цепь иммуноглобулинов М;
 5. Т- лимфоидные антигены: CD7, CD2, CD1a, CD5, CD3, CD4, CD8
 6. Определение линейности (миелоидная, В- лимфоидная, Т- лимфоидная): cytMPO/cyt79a/cytCD3;
 7. CD235 (Гликофорин А), CD41 — для дифференциальной диагностики эритромиелоза и мегакариобластного лейкоза.
- Кариологический анализ (исследование хромосомного аппарата).
 - Молекулярно-генетический метод и полимеразно цепная реакция (ПЦР).

Литература

1. Бэйн, Б.Дж. Практическая и лабораторная гематология / Б. Дж. Бэйн. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 569 с.
3. Воробьев, И.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / И.А. Воробьев. - М.: Литтерра (Litterra), 2017. - 374 с.
4. Воробьев, П.А. Анемический синдром в клинической практике: моногр. / П.А. Воробьев. - М.: Ньюдиамед, 2017. - 168 с.
5. Лимфопролиферативные заболевания (опухоли лимфоидной системы): Учебно-методическое пособие / В.К. Альпидовский, Т.Ц. Гармаева. — М. РУДН, 2012. — 55 с.
6. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-1552.
7. Sant M., Allemani C., Tereanu C., De Angelis R., Capocaccia R., Visser O., Marcos-Gragera R., Maynadié M., Simonetti A., Lutz JM., Berrino F.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010; 116(19):3724-3734.