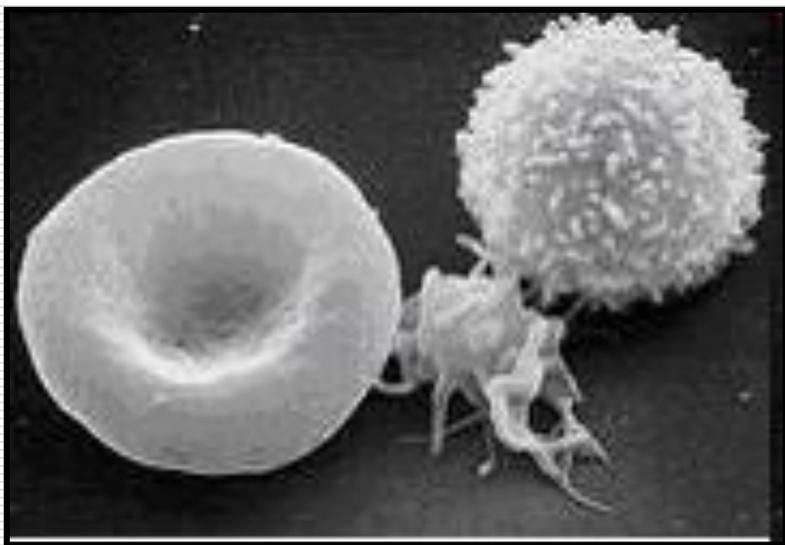


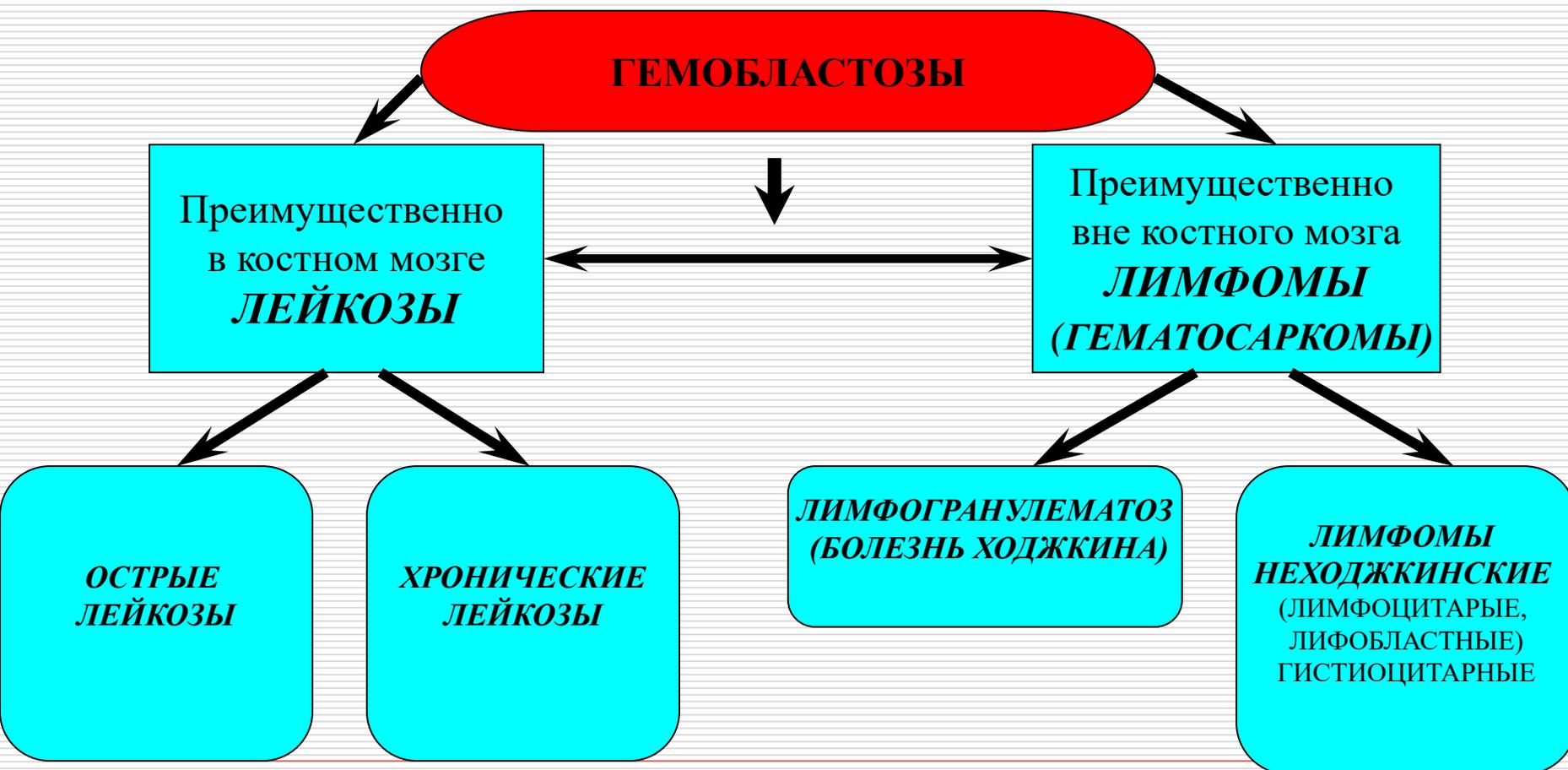
# ГЕМОЛАСТОЗЫ. ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ.

---



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

---

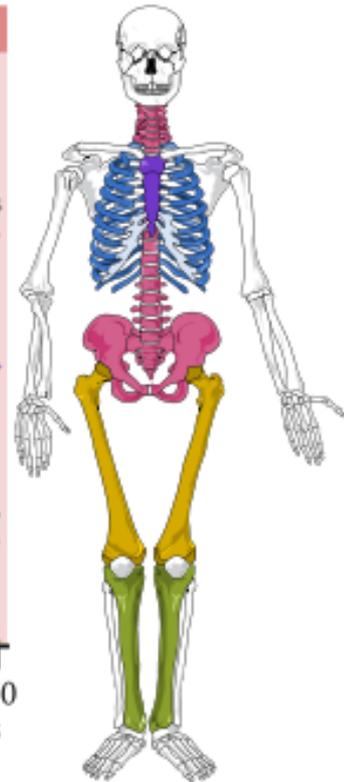
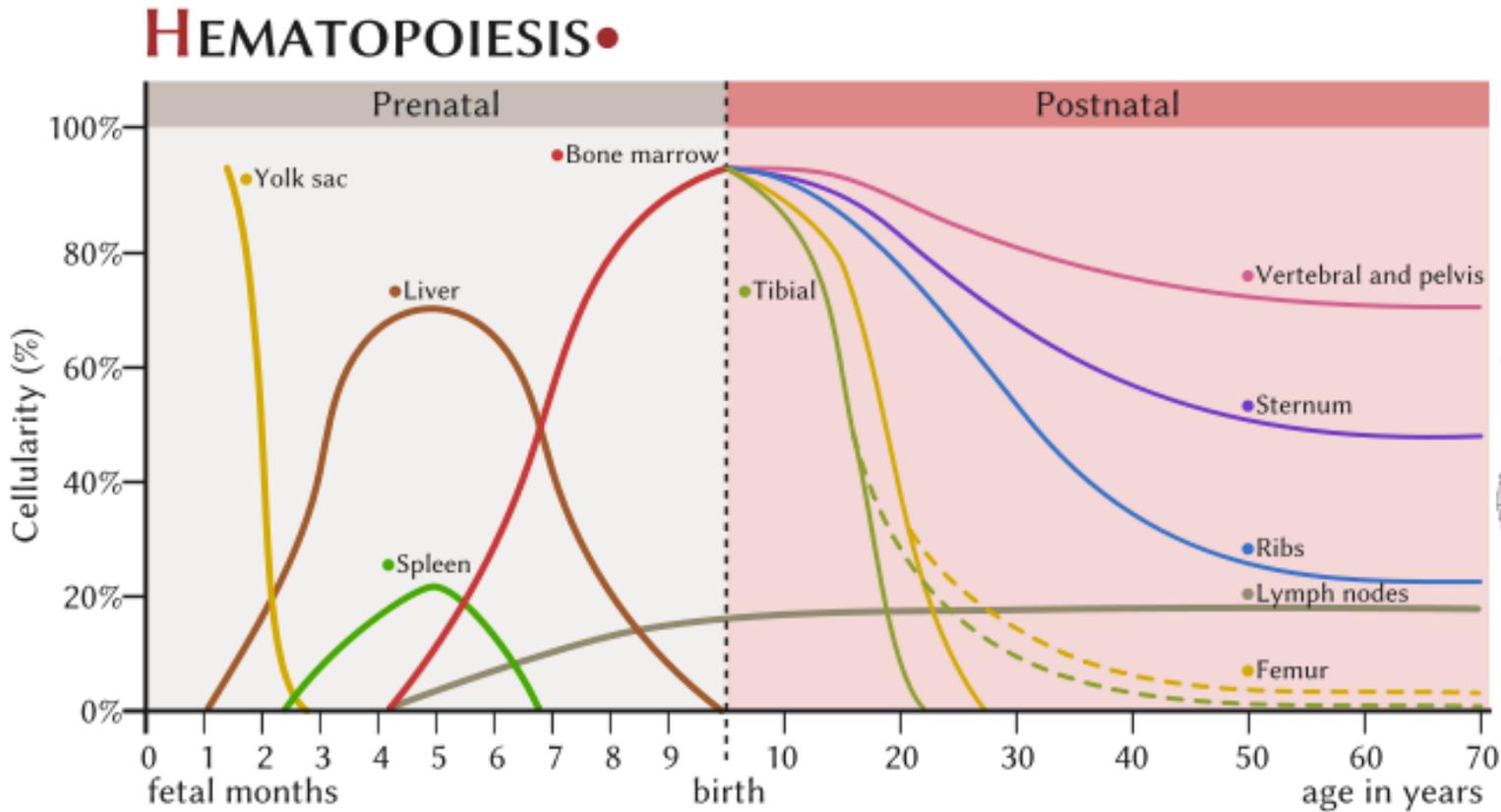


# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

---

- Традиционно все лейкозы делятся на острые (ОЛ) и хронические (ХЛ)
- Выделение ОЛ и ХЛ основано на способности опухолевых клеток к дифференцировке (созреванию).
- **Хронический вариант** лейкемии диагностируется в случае, когда опухолевая клетка на определенном этапе болезни способна к дифференцировке.
- **Острый лейкоз** диагностируется в случае, когда первично мутировавшая гемопоэтическая клетка не способна к дифференцировке, а может лишь воспроизводить саму себя, что приводит к накоплению огромного количества незрелых бластных клеток и угнетение нормального кроветворения.

# Кроветворение в онтогенезе



# Центральные органы кровообразования

---

- красный костный мозг и
  - тимус.
-

# Красный костный мозг (1)

1. а) Локализация - губчатое вещество

плоских и губчатых костей, а также эпифизов трубчатых костей.

б) У детей (до 12-18 лет) -

также диафизы трубчатых костей (где потом красный костный мозг замещается на жёлтый костный мозг).

2. а) Консистенция - полужидкая;

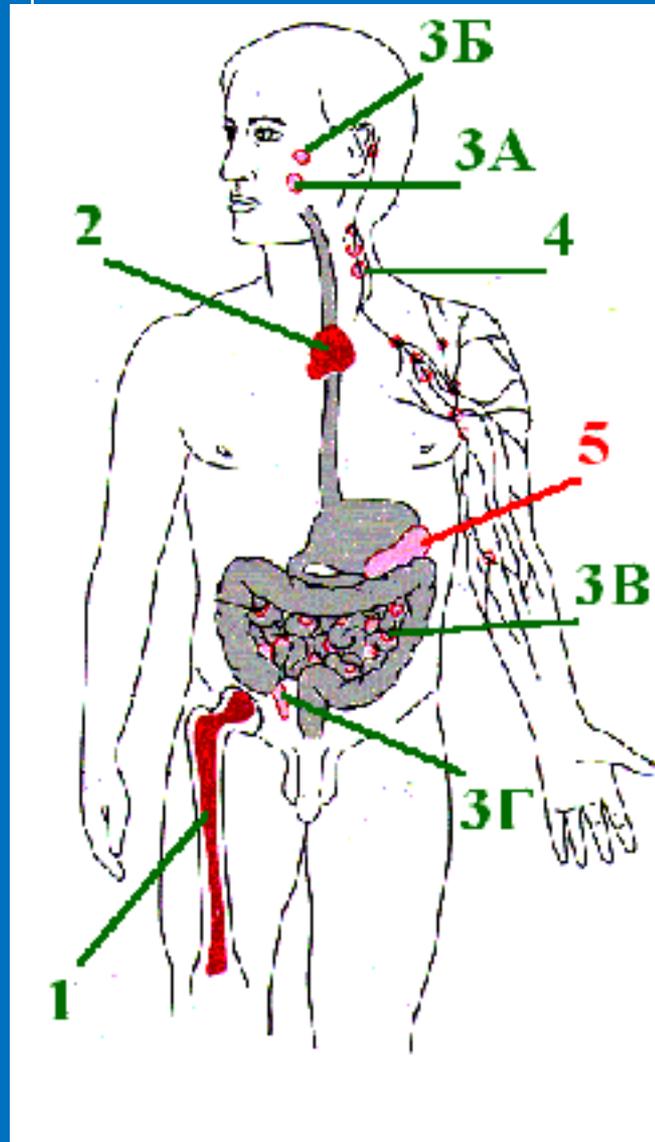
поэтому из красного костного мозга готовят как срезы, так и мазки.

б) Общая масса - 3 - 3,5 кг.

3. а) Функция: в красном костном мозгу, как говорилось выше, происходят все стадии созревания

эритроцитов,  
гранулоцитов,  
моноцитов,  
тромбоцитов и  
В-лимфоцитов (нестимулированных).

б) Кроме того, здесь же образуются предшественники Т-лимфоцитов, которые далее мигрируют в тимус.



# Типы кроветворения

## Два типа кроветворения - миело- и лимфопоэз

1. Из приведённого описания видно: образование лимфоцитов (отвечающих за иммунный ответ) стоит несколько особняком от образования других клеток крови (хотя и то, и другое начинается в одном органе - красном костном мозгу).
2. Соответственно, выделяют два вида кроветворения:
  - а) миелопоэз - образование всех форменных элементов крови, кроме лимфоцитов, т.е. эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов;
  - б) лимфопоэз - образование лимфоцитов (Т- и В-клеток).

## Два типа кроветворной ткани - миелоидная и лимфоидная

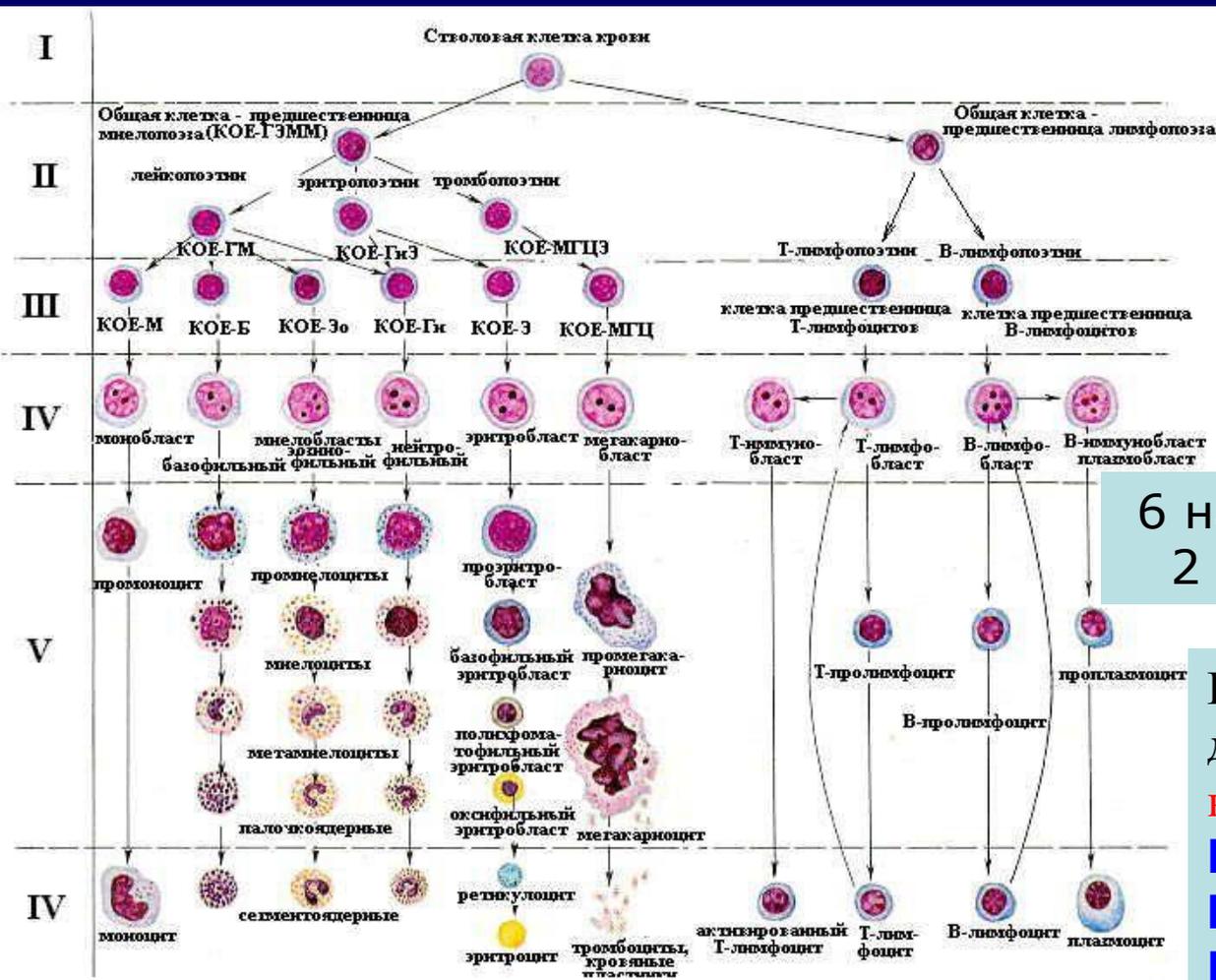
1.
  - а) Ткань, в которой происходит миелопоэз, называется миелоидной.
  - б) Это - красный костный мозг.
  - в) В миелоидной ткани, кроме миелопоэза, совершаются и важные события лимфопоэза:
    - созревание В-лимфоцитов
    - начальные стадии созревания Т-лимфоцитов
2. Ткань, в которой происходит дозревание и функционирование лимфоцитов, называется лимфоидной.

В каждой гемопоэтической ткани имеются два основных компонента:

- гемальный (гемопоэтические клетки) и
- стромальный.

Причём, они находятся в тесной морфо-функциональной взаимосвязи

# Схема кроветворения



а) Все клетки крови происходят из **единого источника** - стволовых клеток крови.

б) Соответственно числу разных видов форменных элементов крови, на схеме показаны

6 направлений миелопоэза и 2 направления лимфопоэза.

В каждом из этих путей дифференцировки различают **6 классов клеток**:

- I. **стволовые клетки крови,**
- II. **полустволовые клетки,**
- III. **унипотентные клетки,**
- IV. **бласты,**
- V. **созревающие клетки,**
- VI. **зрелые клетки.**



# Класс I: стволовые клетки крови

- Эти клетки делятся редко; в основном же они находятся в G<sub>0</sub>-периоде.
- Их доля (от общего числа гемопоэтических клеток) в кроветворных органах очень низкая ( $10^{-4}$  -  $10^{-5}$ ).
- Они являются полипотентными: могут давать начало всем форменным элементам крови.
- На первом этапе их дифференцировки образуются полустволовые клетки двух видов:
  - предшественники миелопоэза
  - предшественники лимфопоэза

# Класс II: полустволовые клетки

Коммити-  
рованность

От предыдущих (полипотентных) клеток они отличаются тем, что являются коммитированными, или частично детерминированными: возможности дальнейших превращений для каждой из них уже ограничена.

Олигопо-  
тентность

От последующих же клеток они отличаются тем, что ещё сохраняют возможность дифференцироваться не по одному, а по двум или более различным направлениям.

Чувствитель-  
ность к  
регуляторам

Кроме того, данные клетки приобретают чувствительность к регуляторам гемопоэза, которые и определяют направление дифференцировки.

к полустволовым клеткам относятся:

предшественники миелопоэза и образующиеся из них клетки следующей стадии развития -

КоЕ-ГнЭ, КоЕ-ГМ, КоЕ-МГЦЭ, а также предшественники лимфопоэза.

Итого - 5 видов клеток, где КоЕ - т.н. колониеобразующие клетки (единицы), хотя способность образовывать колонии присуща всем клеткам классов I-III, в т.ч. стволовым клеткам и предшественникам миело- и лимфопоэза

# Потенции развития полустволовых КоЕ

- В обозначениях полустволовых КоЕ буквы после чёрточки показывают, в какие клетки крови способны дифференцироваться данные КоЕ:
  - КоЕ-ГнЭ - по двум направлениям - в нейтрофильные гранулоциты (Гн) и в эритроциты (Э);
- КоЕ-ГМ - по четырём направлениям -
  - во все три вида гранулоцитов (Г) (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), а также в моноциты (М);
- КоЕ-МГЦЭ - по двум направлениям -
  - в мегакариоциты (МГЦ) - источники тромбоцитов и в эритроциты (Э) (напомним: последние могут образовываться также из КоЕ-ГнЭ).

**Таким образом, два вида из полустволовых КоЕ - бипотентны, а один вид - тетрапотентен.**

# Регуляторы миелопоэза

- эритропоэтин (синтезируемый в почках, лёгких и печени) стимулирует образование КоЕ-ГнЭ,
- лейкопоэтин - образование КоЕ-ГМ
- тромбопоэтин - образование КоЕ-МГЦЭ

# Класс III: унипотентные клетки

Каждая клетка этого класса может развиваться только по одному направлению. Поэтому естественно, что по числу разных видов форменных элементов крови имеются 8 видов унипотентных клеток

Предшественники

- 1) эритроцитов (КоЕ-Э),
- 2) нейтрофильных гранулоцитов (КоЕ-Гн) - и т.д. - вплоть до
- 7) предшественников В-лимфоцитов и
- 8) предшественников Т-лимфоцитов.

# Особенности лимфопоэза - дифференциация клеток по антигенной специфичности.

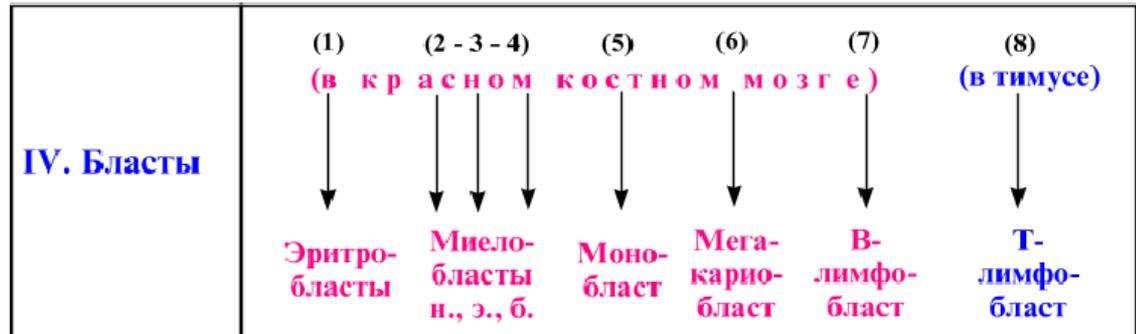
- На одной из ранних стадий лимфопоэза происходит уникальный процесс - перестройка геномной области, кодирующей фрагменты иммуноглобулинов, и результирующее образование в каждой клетке лишь одного полного гена иммуноглобулина.
- В итоге, каждая клетка приобретает способность синтезировать и нести на поверхности иммуноглобулины (антитела) только к одному виду (из множества возможных) антигенных детерминант.
- В силу случайности процесса геномной перестройки, образуется большое число разных клеток, отличающихся по своей антигенной специфичности.

# Образование клонов с разной антигенной специфичностью.

- Последующие деления клеток приводят к образованию клонов лимфоцитов с разной антигенной специфичностью.
- По некоторым оценкам, число таких клонов близко к  $10^7$ .
- Прежде полагали, что дифференциация на клоны происходит только в эмбриональный период.
- По альтернативным представлениям, это совершается постоянно
  - в красном костном мозгу
  - и, возможно, в тимусе (если в него попадают стволовые или полустволовые клетки).

# Деления и созревание 8 видов клеток класса III приводят к образованию бластов - клеток класса IV.

Здесь впервые изменяется морфология клеток (за счёт начала специфических синтезов):



от клеток классов I-III (похожих на малые лимфоциты) бласты отличаются

- большим размером,
- более светлым ядром и светлой цитоплазмой,
- появлением в цитоплазме первых продуктов специфических синтезов.

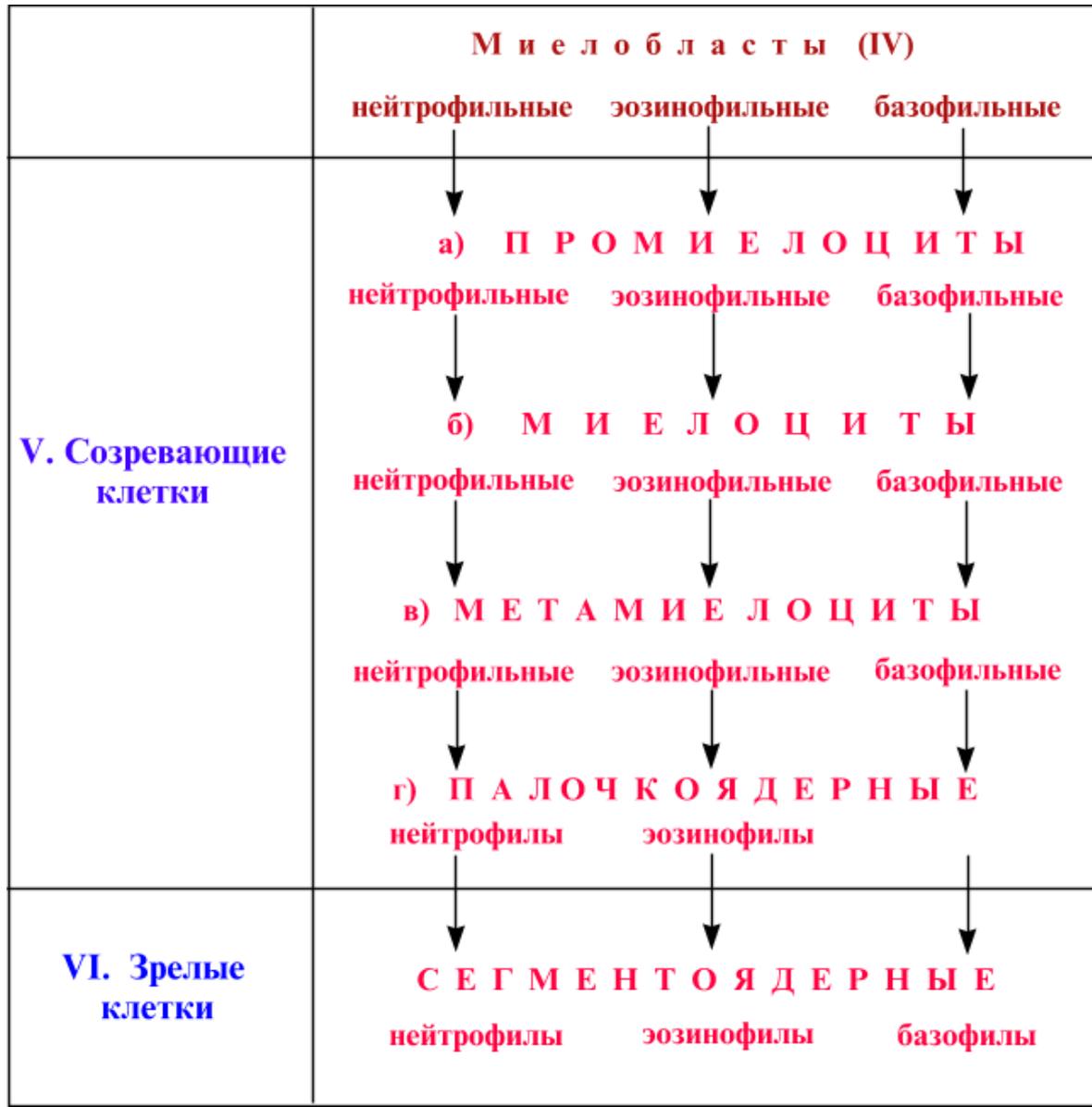
Несмотря на последнее обстоятельство, между собой (т.е. "по горизонтали" ) бластные клетки морфологически практически неразличимы.

В отличие от предыдущих клеток, бласты не способны к самоподдержанию. Это означает, что при их делениях образуются только более дифференцированные клетки, а клетки, подобные родительским, не воспроизводятся.

# Завершающие стадии миелопоэза

Множественность промежуточных форм	<p>а) Класс V гемопоэтических клеток почти в каждом из 6 направлений миелопоэза представлен не одной клеточной формой, а целым рядом последовательно переходящих друг в друга клеток.</p> <p>б) Потому-то он и обозначается как класс созревающих клеток.</p>
Морфология	<p>а) Причём, здесь уже имеются чёткие морфологические отличия: не только "по вертикали" - между смежными клетками каждого ряда,- но и "по горизонтали" - между клетками различных направлений дифференцировки.</p> <p>б) Таким образом, <b>каждая из многочисленных гемопоэтических клеток класса V, в принципе, может быть морфологически идентифицирована.</b></p> <p>(Хотя на практике для этого требуется достаточно большой опыт.)</p>
Результат созревания	<p>В конечном счёте, дифференцировка клеток V приводит к образованию дифференцированных клеток, т.е. клеток класса VI, или зрелых форменных элементов крови.</p>

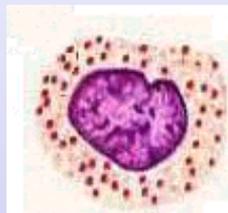
# Гранулоцитопоэз



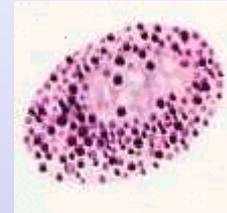
# Миелоциты - первые клетки, содержащие специфические гранулы



в нейтрофильных миелоцитах -  
нейтрофильные:  
мелкие, окрашиваются в лиловый цвет, содержат лизоцим, фагоцитины и др. антибактериальные вещества;



в эозинофильных миелоцитах -  
эозинофильные:  
содержат ферменты инактивации ряда веществ;



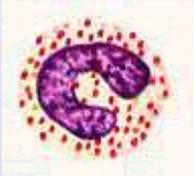
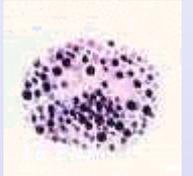
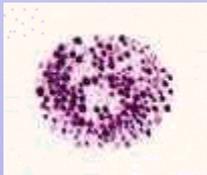
в базофильных миелоцитах -  
базофильные:  
содержат гепарин, гистамин и пр.

На стадии миелоцитов в цитоплазме, кроме первичных, появляются и **вторичные гранулы**, специфические для каждого из трёх типов клеток

# Ядра, их последующие изменения и способность к делениям

- Ядра у миелоцитов по-прежнему округлые. Дальнейшее же созревание клеток проявляется, главным образом, в изменении структуры и формы ядра.
- В результате этих изменений ядра клеток теряют способность к делениям.
- Поэтому миелоциты - последние клетки гранулоцитопоэтических рядов, способные делиться.
- Как полихроматофильные эритробласты, в норме они являются преобладающим типом среди клеток соответствующего ряда.

# Клетки завершающих стадий развития

в) Мета-миелоциты			
	нейтрофильные	эозинофильные	базофильные
г) Палочко-ядерные гранулоциты			(обычно не различимы)
	нейтрофильные	эозинофильные	базофильные
д) Сегментоядерные гранулоциты			
	нейтрофильные	эозинофильные	базофильные

# Все эти клетки имеют ряд общих свойств:

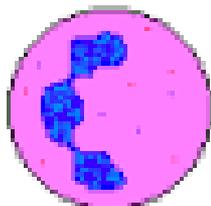
- не делятся,
- обнаруживаются в крови,
- содержат ядро специфической формы.
- обнаруживаемые в крови метамиелоциты называются юными гранулоцитами

А форма ядра закономерно меняется:

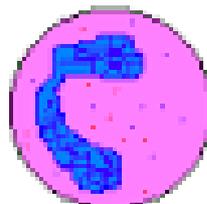
- у метамиелоцитов она бобовидная,
- у палочкоядерных клеток ядро похоже на толстую изогнутую палочку без перемычек;
- у сегментоядерных клеток ядро состоит из нескольких сегментов, разделённых узкими перетяжками.

Когда более чем 5% нейтрофилов имеют 5 лопастные ядра. Или, если есть единичные 6 лопастные или более нейтрофилы в периферической крови, то это рассматривается как hypersegmented нейтрофилов

## Neutrophils

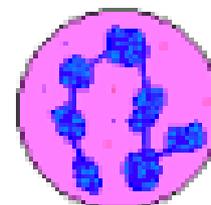


**Normal**



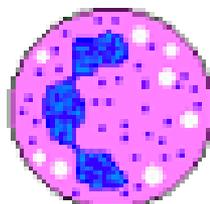
**Band**

Called into service  
in times of need

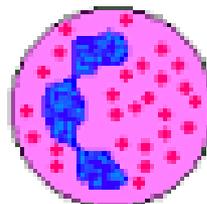


**Hyper-  
segmented**

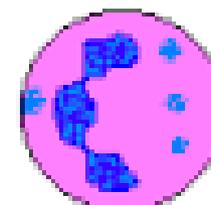
Slowed DNA synthesis



**"Toxic"  
granulation/  
vacuolization**  
Think "sepsis"!



**Alder-Reilly**  
Mucopolysaccharidosis



**Döhle Bodies**  
May-Hegglin;  
bad infections

# Моноцитопоз

## Фрагмент общей схемы

## Х а р а к т е р и с т и к а к л е т о к

V. Созревающие  
клетки

(Монобласты, IV)  
Промоноциты



1. В моноцитопозитическом ряду в классе V различают только один вид клеток - промоноцит.
2. У последнего ядро - круглое, большое;  
в цитоплазме нет гранул.

VI. Зрелые  
клетки

Моноциты



В отличие от промоноцита, в зрелом моноците ядро - бобовидное, а в цитоплазме обнаруживается немного мелких зёрен (лизосом).

# Завершающие стадии лимфоцитопоэза

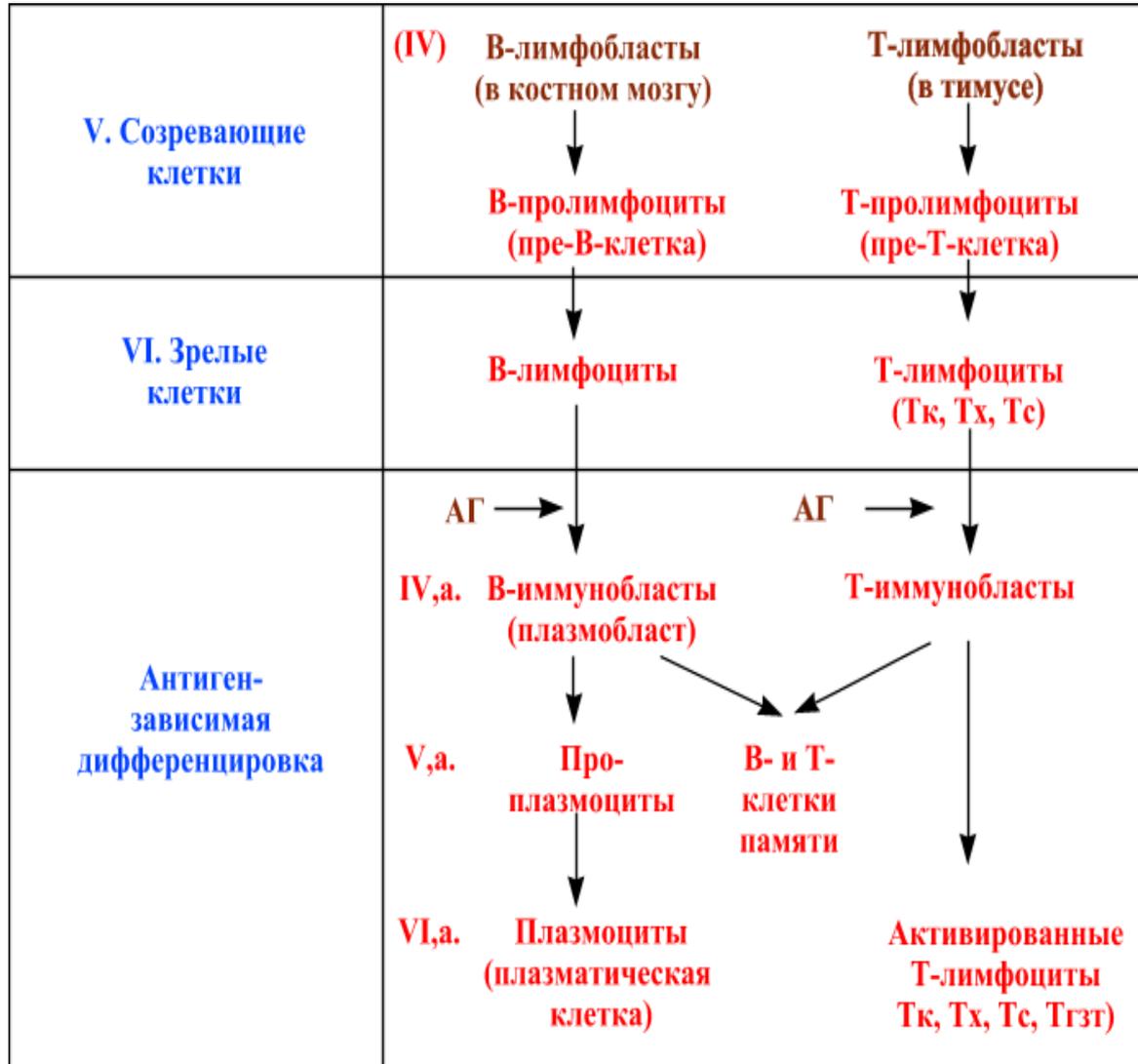


Схема лимфоцитопоэза включает два этапа:

- антигеннезависимое созревание лимфоцитов,
- антигензависимую дифференцировку, которая следует после встречи лимфоцитов с антигенами в периферической лимфоидной ткани.

# В- и Т-лимфоциты

Иммуноглобулины и рецепторы

Наконец, на поверхности В-лимфоцитов (в составе мембраны) появляются иммуноглобулины класса М (IgM), а на поверхности Т-лимфоцитов - рецепторы, близкие к ним по строению.

Подразделение Т-лимфоцитов

на три функциональные группы  
Т-хелперы,  
Т-киллеры и  
Т-супрессоры

Отбраковка Т-лимфоцитов

1. После этого в корковом веществе тимуса происходит важнейший процесс - выбраковка (элиминация) Т-лимфоцитов, настроенных против собственных антигенных детерминант организма.
2. В нём принимают участие стромальные клетки тимуса: они "представляют" Т-клеткам различные антигенные детерминанты - пептидные последовательности из 8-9 аминокислотных остатков.
3. Если у лимфоцита оказывается рецептор к какой-либо из этих детерминант, реализуются две возможности:  
либо лимфоцит теряет этот рецептор и перестаёт быть опасным для организма, либо в нём запускается программа гибели (запрограммированная гибель клеток называется апоптозом).
4. По некоторым данным, доля погибающих клеток среди созревающих в коре тимуса лимфоцитов весьма велика.

В-клетки: отсутствие отбраковки

В случае В-лимфоцитов выбраковка в месте образования (т.е. в красном костном мозгу), видимо, не происходит. Заметная иммунная реакция В-клеток на антиген возможна только в том случае, если она "разрешена" (стимулирована) Т-хелперами с той же антигенной специфичностью. Так что для того, чтобы защитить организм от аутоиммунной атаки, вероятно, достаточно отбраковки только Т-клеток.

Расселение Т- и В-клеток

В конечном счёте, В-лимфоциты (из костного мозга) и Т-лимфоциты (из тимуса) расселяются по периферическим лимфоидным органам - лимфоузлам, селезёнке, лимфатическим узелкам слизистых оболочек.

# В- и Т-пролимфоциты

- Как в случае моноцитопоза в случае В- и Т-лимфоцитов в классе V присутствует лишь по одному морфологическому виду клеток.
- По внешнему виду эти клетки почти не отличаются от зрелых клеток.
- Отличие состоит лишь в том, что на поверхности пролимфоцитов ещё отсутствуют иммуноглобулины (их цепи синтезируются на данной стадии дифференцировки и находятся пока лишь в цитоплазме).
- В- и Т-пролимфоциты отличаются по набору поверхностных антигенов, или белков-маркёров

# Т и В иммунобласты

## Условия антигензависимой дифференцировки.

- Данная дифференцировка может начинаться лишь после того, как с поверхностными иммуноглобулинами или рецепторами лимфоцита связывается некий антиген, имеющий антигенные детерминанты, комплементарные к связывающим центрам лимфоцита
  - Тогда при наличии ряда дополнительных условий клетка увеличивается в размере и превращается в иммунобласт
  - Для В-лимфоцита, как только что отмечалось, таким условием является дополнительная стимуляция Т-хелпера
  - Последние выделяют интерлейкины, вызывающие указанное превращение В-лимфоцитами (и макрофагами)

# Характеристика иммунобластов

- Иммунобласты напоминают по морфологии лимфобласты
  - имеют светлые ядро и цитоплазму.
- При этом они (иммунобласты) интенсивно делятся
  - В лимфатическом узелке соответствующего лимфоидного органа В-иммунобласты образуют светлый т.н. реактивный центр

# В-иммунобласты дифференцируются

- в проплазмоциты (содержат отдельные цепи иммуноглобулина в цитоплазме) и далее
- в плазматические клетки (плазмоциты, или плазматоциты)

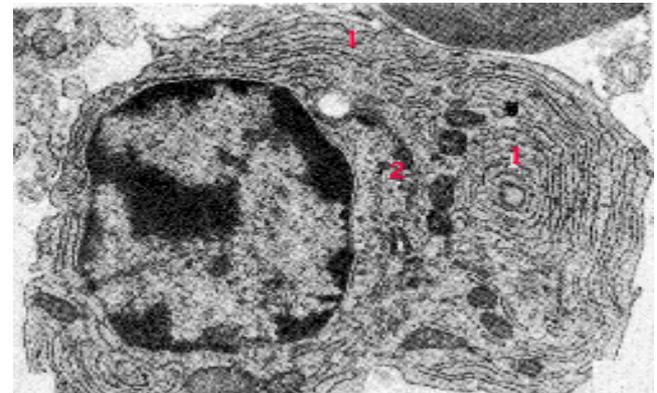
# Антителообразование

Фазы антитело-  
образования

1. В начале последние начинают секретировать в окружающее пространство (и в кровь) IgM
2. Затем, путём перестройки соответствующего гена (видимо, в предшественниках плазмоцитов) происходит т.н. СН-переключение - смена класса синтезируемых иммуноглобулинов (при сохранении их прежней иммуноспецифичности).  
Чаще всего начинают образовываться иммуноглобулины класса G (IgG); они-то и составляют основной класс Ig в крови

Морфоло-  
гия плазмоцитов

1. Сами плазматические клетки имеют крупные размеры, а также очень хорошо развитый шероховатый эндоплазматический ретикулум (1) и комплекс Гольджи (2).
2. Плазмоциты делятся редко и живут 2-3 недели.



# Активированные Т-лимфоциты

- Т-иммунобласты (в отличие от В-иммунобластов) в процессе дифференцировки превращаются в обычные Т-лимфоциты трёх популяций - ТК , ТХ , ТС.
- Но число последних уже много больше, чем до стимуляции, что обеспечивает гораздо более высокую эффективность иммунной реакции.
- Кроме того, может образовываться ещё одна популяция киллеров - ТГЗТ, т.е. клетки, вызывающие гиперчувствительность замедленного типа -
  - местную воспалительную реакцию, которая иногда развивается при повторном введении антигена.

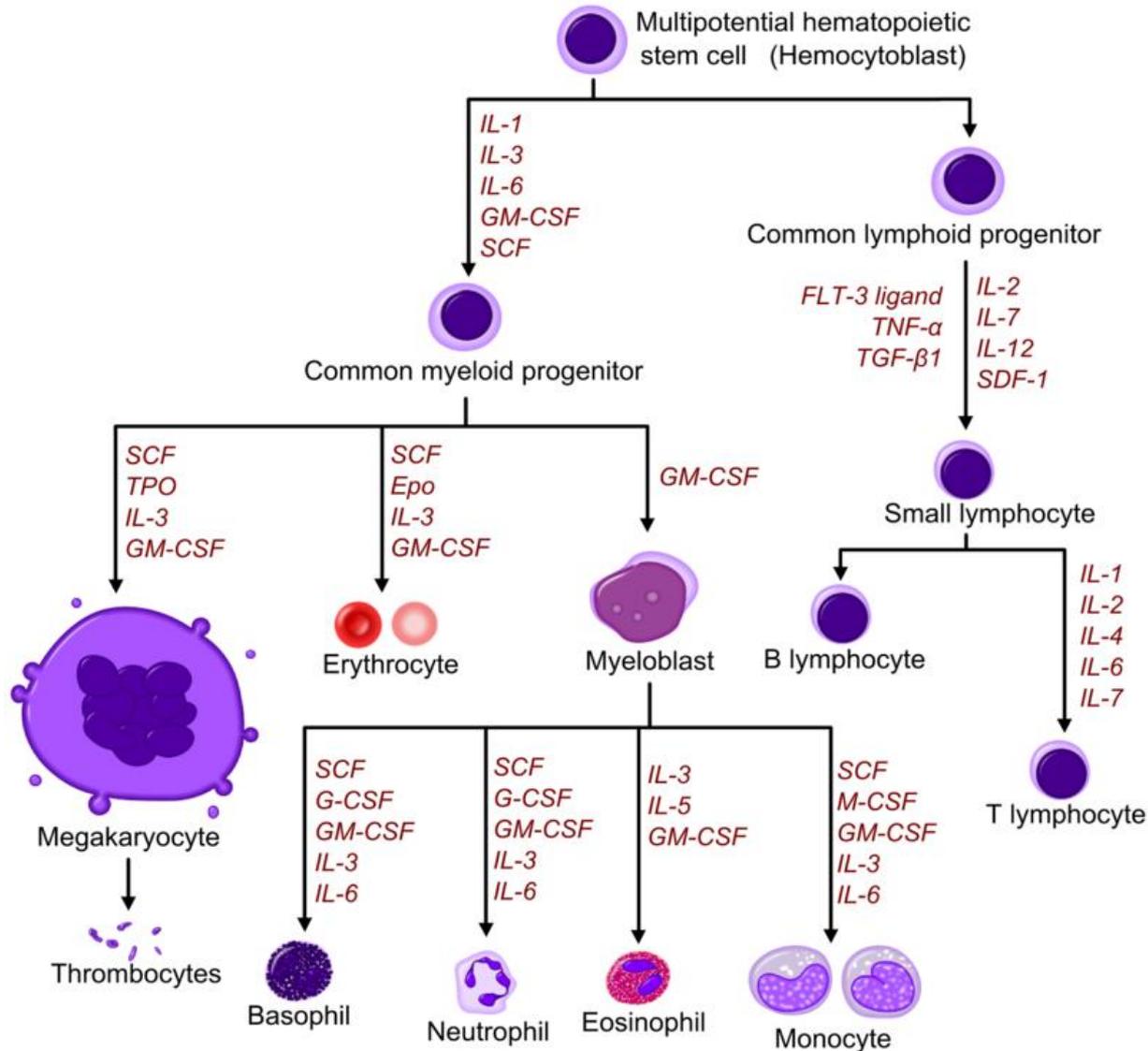
# В- и Т-клетки памяти

- Часть потомков иммунобластов (и В-, и Т-типа) превращается в т.н. клетки памяти.
- Как и активированные Т-клетки, они имеют вид малых лимфоцитов.
- Этим клеток больше, чем было до стимуляции;
- В них, возможно, увеличено число генов, кодирующих пептидные цепи соответствующего иммуноглобулина.
- Поэтому вторичная иммунная реакция развивается быстрее и интенсивней.

# Четыре типа клеток-киллеров

<b>1. НК-клетки, или естественные киллеры</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Данные клетки не содержат на поверхности антителоподобных рецепторов и поэтому не отличаются друг от друга по своей специфичности.</li><li>• Все они настроены на узнавание группы определённых белков на поверхности клеток (например, опухолевых).</li></ul>
<b>2. К-клетки</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Эти клетки тоже не являются антигенспецифичными.</li><li>• Они воздействуют на любые клетки-мишени, если с их поверхностными антигенами связались антитела.</li></ul>
<b>3. Т-киллеры</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Т-киллеры имеют поверхностные антителоподобные рецепторы.</li><li>• С их помощью они специфически реагирует с чужеродными антигенными детерминантами на поверхности других клеток<ul style="list-style-type: none"><li>○ чужих (напр., в составе трансплантата) или</li><li>○ своих (напр., инфицированных вирусом).</li></ul></li></ul> <p>Этому взаимодействию может предшествовать сложный процесс узнавания, в котором важную роль играют макрофаги</p>
<b>4. Клетки Т<sub>ГЗТ</sub></b>	<p>Данные клетки тоже специфически узнают антигенные детерминанты. Но в результате их деятельности особенно интенсивно погибают собственные клетки.</p> <p>Это привлекает в область реакции многочисленные гранулоциты и макрофаги.</p>

# Регуляция гемопоэза



# **МОРФОГЕНЕЗ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА**

# Основные компоненты красного костного мозга

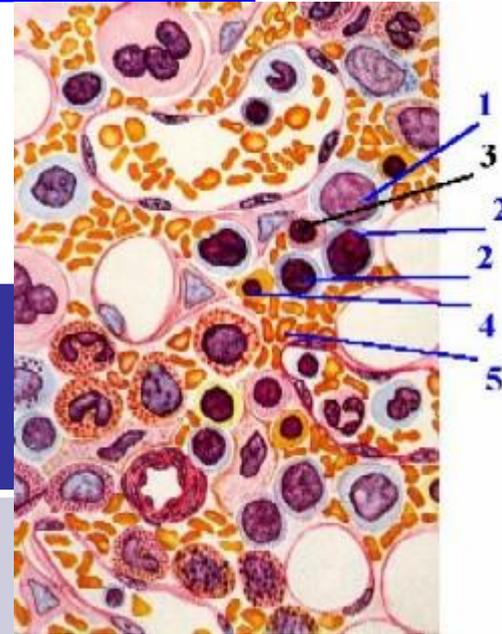
- Гемопоэтические клетки
  - Эритропоэтический островок
  - Гранулоцитопоэтический островок
  - Клетки тромбоцитарного ряда
  - Клетки похожие на малые лимфоциты
- Стромальный компонент
  - Ретикулярные клетки
  - Адипоциты
  - Osteогенные клетки
  - Адвентициальные клетки
- Макрофаги
  - Клетки «кормилки»
  - Макрофаги
  - Osteокласты

# Гемопоетические клетки

- Клетки каждого направления миелопоэза располагаются в красном костном мозгу островками.
- В островках преобладают клетки V класса гемопоэза.

# Эритропоэтический островок

- включает:
  - а) клетки класса IV - эритробласты,
  - б) клетки класса V -



<b>проэритробласты (1):</b>	<b>наиболее крупные по размеру среди клеток островка, имеют базофильное ядро;</b>
<b>базофильные эритробласты (2):</b>	несколько меньше по размеру; базофильны и ядро, и цитоплазма;
<b>полихромафильные эритробласты (3):</b>	сероватая цитоплазма;
<b>оксифильные эритробласты (4):</b>	оксифильная цитоплазма, размер клеток меньше, ещё содержится ядро;

- в) клетки класса VI - ретикулоциты и эритроциты (5).

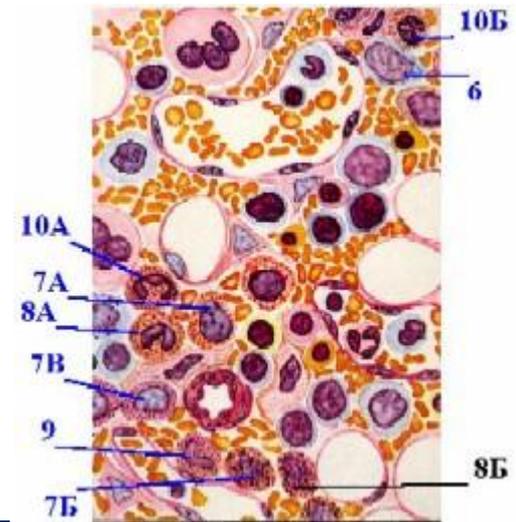
# Гранулоцитопоэтические островки

3 вида:

нейтрофильные, **эозинофильные** и базофильные.

В них содержатся:

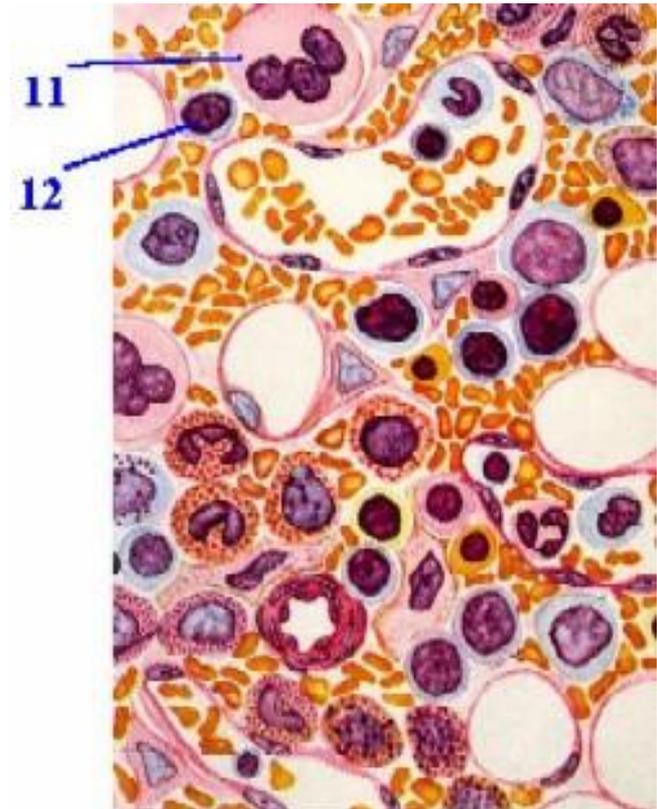
- клетки класса IV - миелобласты (обычно не идентифицируются),
- клетки класса V –
  - промиелоциты (6) (имеют первичную зернистость),
  - миелоциты (7А-7В) (вторичная специфическая зернистость; ядро округлое);
  - метамиелоциты (8А-8Б), или юные гранулоциты (ядро - бобовидное),
  - палочкоядерные гранулоциты (9);
- клетки класса VI - сегментоядерные гранулоциты (10А-10Б).



# Клетки тромбоцитарного ряда

мегакариобласты, промегакариоциты и мегакариоциты

Обычно эти клетки связаны с кровеносными капиллярами.



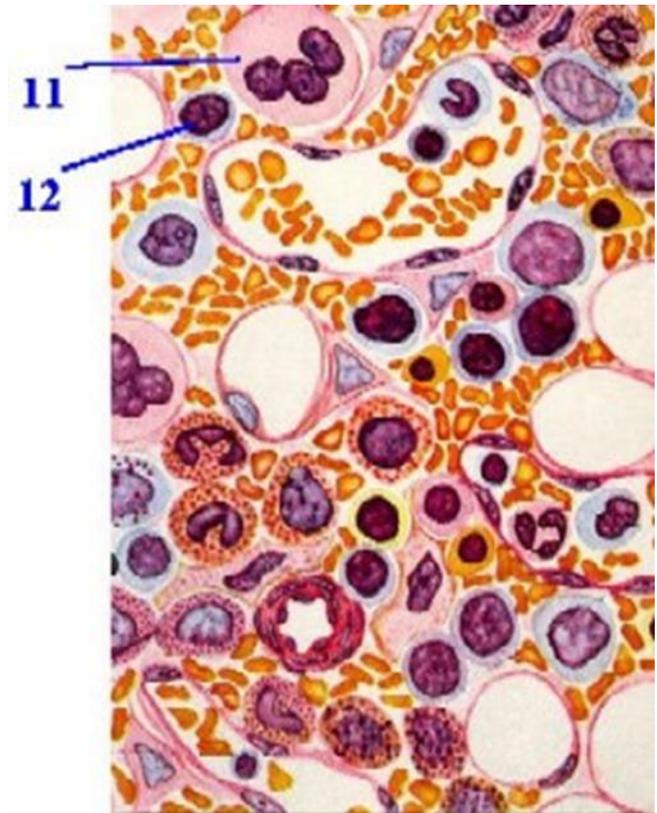
возле одного из капилляров мы видим мегакариоцит (11) - крупную многоядерную клетку.

# Клетки, похожие на малые лимфоциты (12).

Какие-то из таких клеток - это малодифференцированные клетки классов I-III. Обычно они располагаются между островками.

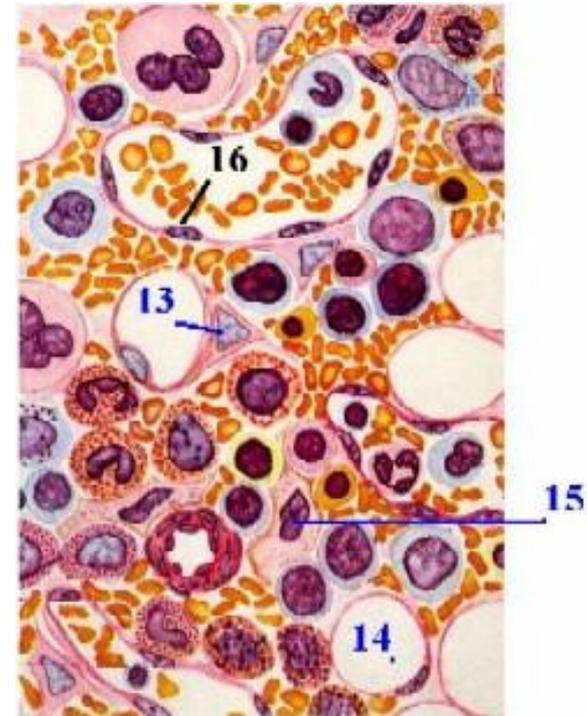
В тех из клеток, которые являются предшественниками лимфоцитов, происходит уникальный процесс образования новых генов - генов иммуноглобулинов.

Другие сходные по морфологии клетки - более зрелые клетки моноцитарного и В-лимфоцитарного рядов.



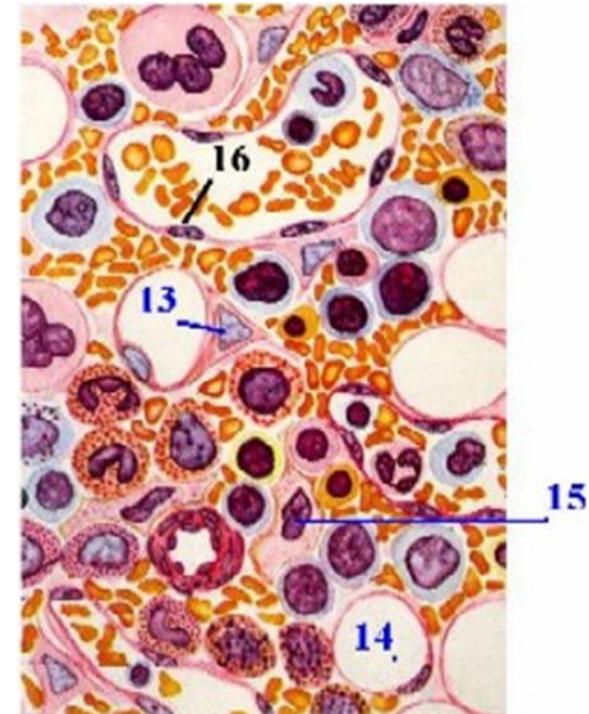
# Стромальный компонент и макрофаги

- Относящиеся сюда клетки тоже достаточно многочисленны.
- На схеме показаны лишь некоторые из них:
  - ретикулярные клетки (13) - имеют отростчатую форму;
  - адипоциты (14) - содержат уплощённое ядро (оттеснённое к периферии) и крупную каплю жира
  - макрофаги (15) - развиваются из моноцитов и содержат множество лизосом и фагосом



# Синусоидные капилляры

- В красном костном мозге капилляры - синусоидного (и перфорированного) типа.
  - Это означает, что у данных капилляров просвет - широкий,
  - а в клетках эндотелия (16) и в базальной мембране имеются поры (на схеме не показаны).
- Определяя зрелость клеток крови (например, по наличию поверхностных гликопротеинов), эндотелиоциты пропускают в кровоток только зрелые клетки. Кроме того, эндотелиоциты синтезируют ростовые факторы.



# Стромальный компонент

<b>1. Остеогенные клетки</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Это стволовые клетки для хрящевой и костной ткани.</li><li>• Они способствуют<ul style="list-style-type: none"><li>○ заселению костного мозга стволовыми клетками крови (в эмбриональный период),</li><li>○ также их пролиферации и дифференцировке.</li></ul></li></ul>
<b>2. Ретикулярные клетки</b>	<p>Данные отростчатые клетки</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• продуцируют компоненты волокон и аморфного вещества красного костного мозга,</li><li>• вместе с этими структурами выполняют механическую функцию (образуя сеть, в ячейках которой расположены кроветворные клетки),</li><li>• обладают секреторной активностью, выделяя разнообразные ростовые факторы</li></ul>
<b>3. Адвентициальные клетки</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Адвентициальные клетки - это малодифференцированные клетки фибробластического ряда, покрывающие снаружи синусные капилляры.</li><li>• Под влиянием эритропоэтина они способны сокращаться, что облегчает выход клеток крови из костного мозга в сосуды.</li><li>• Они тоже (как другие клетки микроокружения - ретикулярные клетки, макрофаги, эндотелиоциты) выделяют ростовые факторы, регулирующие гемопоэз, и, наряду с ретикулярными клетками, образуют коллаген III типа - предшественник ретикулярных волокон.</li></ul>
<b>4. Адипоциты</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Адипоциты развиваются из адвентициальных клеток.</li><li>• Содержащийся в них жир используется для энергообеспечения кроветворения.</li><li>• Однако для обеспечения общих потребностей организма при голодании этот жир не расходуется.</li></ul>

# Клетки костного мозга с макрофагальной активностью

## 1. Макрофаги

- поглощают чужеродные и погибающие клетки и
- продуцируют ростовые факторы..

## 2. Клетки- "кормилки"

Другие клетки с макрофагальной активностью занимают центральное положение в эритропоэтических островках. Они

- захватывают  $Fe^{2+}$  из крови (в составе белка трансферрина)
- и передают его эритробластам.

Поэтому их называют клетками-"кормилками".

Кроме того, они выделяют ростовые факторы (эритропоэтин и др.).

## 3. Остеокласты

Наконец, ещё один вид родственных клеток (остеокласты) образуется путём слияния нескольких моноцитов.

Остеокласты находятся в зоне резорбции кости,

- вызывая лизис вещества кости и,
- вероятно, поглощая продукты лизиса..

# ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

---

«В основе опухолевого роста всех гемобластозов лежит **клональность** – каждый лейкоз или гематосаркома всей массой своих клеток обязаны мутации в их родоначальной клетке»

---

(Воробьев А.И.)

# ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

---

- Ионизирующая радиация, лучевая терапия (20-40 рад)
  - Химические мутагены (цитостатические препараты: мустарген, циклофосфан и др.); например, вторичные лейкозы после лечения лимфогранулематоза комбинацией лучевой терапии и мустаргена
  - Вирусы (Эпштейн-Барр – лимфома Беркитта). Вирус – стимулятор.
  - Наследственность
-

# Этиология и эпидемиология лейкозов

*Риск лейкоза в отдельных популяционных группах (Миллер Д.Р., 1990)*

Группы риска	Установленный риск	Относительный риск по отношению к риску у здоровых детей
Здоровые дети	1 :23 750 до 15-летнего возраста	1,0
	1:28 000 до 10-летнего возраста	1,0
Братья, сестры ребенка, больного лейкозом	1 :21 800 до 15-летнего возраста	1,1
Идентичные близнецы ребенка, больного лейкозом	1:8 до 10-летнего возраста	350,0
Болезнь Дауна	1:74 до 10-летнего возраста	37,0
Анемия Фанкони	1:12 до возраста 21 год	1979,0
Синдром Блума	1:8 до возраста 26 лет	2960,0
Синдром Луи-Бар	1 :8 до возраста 25 лет	2960,0
Лица, подвергшиеся облучению:		
Находившиеся в пределах 1 км от взрыва атомной бомбы	1:60 в течение 12 лет	47,0
После рентгенотерапии в связи с:		
анкилозирующим спондилезом	1:720 в течение 25 лет	33,0
полицитемией	1 :6 в течение 12 лет	457,0
Контакт с бензолом	11960 в течение 12 лет	2,9

# ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

---

- Клональность – излечение
  - Опухолевая прогрессия –  $10^3$  -  $10^6$  -  $10^{12}$ 
    - Гемобласты проходят 2 стадии
      - Моноклоновую
      - Поликлоновую
    - ***Угнетение ростков кроветворения (особенно гомолога)***
    - Закономерно развитие бластного криза – смена зрелых клеток – бластными
    - Все внекостномозговые гемобласты способны лейкоцизировать
    - Метастазы лейкоза (нейролейкемия, гонады) – это другой субклон
    - Резистентность к терапии - это качественно новый этап развития опухоли
  - Апоптоз (p53, bcl – 2)
-

# ИСТОРИЯ ВОПРОСА (ОЛ)

---

- ❑ Острый лейкоз выделен в отдельную нозологию в середине 19 века
  - ❑ Миелобласт описан в 1900 г. Нагели, он же разделил лейкозы на миелоидные и лимфоидные
  - ❑ Острый моноцитарный лейкоз описан в 1913 году Решадам
  - ❑ Острый промиелоцитарный лейкоз в 1957 Хильштадом
-

# АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

---

- ❑ Острый лейкоз заканчивается летально без лечения в 100%
  - ❑ До эры химиопрепаратов все больные погибали в течение 3 месяцев от инфекций либо геморрагий
  - ❑ За 50 лет достигнуты большие успехи в терапии лейкозов – 5 выживаемость – 70%, а в ряде случаев *выздоровление*.
  - ❑ Полихимиотерапия, пересадка костного мозга и таргетные препараты
-

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

---

- ❑ Острый лейкоз составляет 3% от всех злокачественных заболеваний
  - ❑ Заболеваемость 5 случаев на 100000
  - ❑ 75% случаев диагностируется у взрослых, соотношение миелоидных и лимфоидных у взрослых 6:1
  - ❑ У детей 80-90% всех лейкозов лимфоидные, средний возраст около 10 лет
  - ❑ Острые миелоидные лейкозы болезнь пожилых людей, средний возраст 60-65 лет.
-

# Принципы клинико-лабораторной диагностики лейкозов

## 1. Особенности клинической картины

- **Интоксикационный синдром** (более выражен при острых лейкозах)
- **Анемический** (циркуляторно-гипоксический синдром)
- **Лимфопролиферативный синдром** (лимфоаденопатия и спленомегалия - более характерны для лимфоидных лейкозов)
- **Геморрагический синдром**
- **Инфекционный синдром** (лихорадка, некротические ангины, септическое состояние)
- **Поражение кожи** (лейкемиды)
- **Нейролейкемия** (параличи, парезы, комы неясного генеза) – чаще при лимфобластных лейкозах
- **Поражение гонад**

# Принципы клинико-лабораторной диагностики лейкозов

## 2. Изменения в периферической крови подозрительные на лейкоз:

- Гипоплазия 2-х ростков кроветворения (анемия и тромбоцитопения, лейкопения и тромбоцитопения, лейкопения и анемия)
- Лейкоцитоз свыше  $20 \times 10^9$  при отсутствии признаков явного инфекционного процесса
- Лимфоцитоз  $> 48 \%$
- Одновременно эритроцитоз, гемоглобинемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз

# Лабораторная диагностика ОЛЛ

(КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ)

- 1. Анемия** как правило нормохромная (снижение гемоглобина ниже 100 г/л) выявляется у 85% пациентов
- 2. Лейкопения** менее  $4 \times 10^9/\text{л}$  - у 20%, а **лейкоцитоз** более  $10 \times 10^9/\text{л}$  - у 50% пациентов
- 3. Тромбоцитопения** менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  - у 80% пациентов.
4. Практически у всех больных (98%) в периферической крови выявляются **бластные клетки**.
5. Характерно, так называемое, "**лейкемическое зияние**": в лейкоцитарной формуле больного ОЛЛ регистрируются бластные формы и далее без наличия переходных форм (промиелоцитов и миелоцитов) имеются зрелые гранулоциты, число которых может быть значительно снижено за счет увеличения содержания лимфоцитов или бластных клеток.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ (FAB, 1976)

<b>Нелимфобластные (миелоидные)</b>	<b>Лимфобластные</b>
M0 — острый миелобластный лейкоз без признаков созревания	<b>L1 лимфобласты</b> - типичные микролимфобласты со скудной цитоплазмой
M1 — острый миелобластный лейкоз с минимальными признаками созревания	<b>L2 лимфобласты</b> - большие с избытком умеренно базофильной цитоплазмы, отчетливыми 1 - 3 ядрышками, большинство из которых неправильной формы
M2 — острый миелобластный лейкоз с созреванием	<b>L3 лимфобласты</b> - клетки с выраженной базофилией цитоплазмы и часто с ее вакуолизацией
M3 — острый промиелоцитарный лейкоз	
M4 — острый миеломонобластный лейкоз	
M5a — острый монобластный лейкоз без дифференцировки	
M5b — острый монобластный лейкоз с дифференцировкой	
M6 — острый эритролейкоз	
M7 — мегакариоцитарный лейкоз	

# ДИАГНОСТИКА ЛЕЙКОЗОВ

---

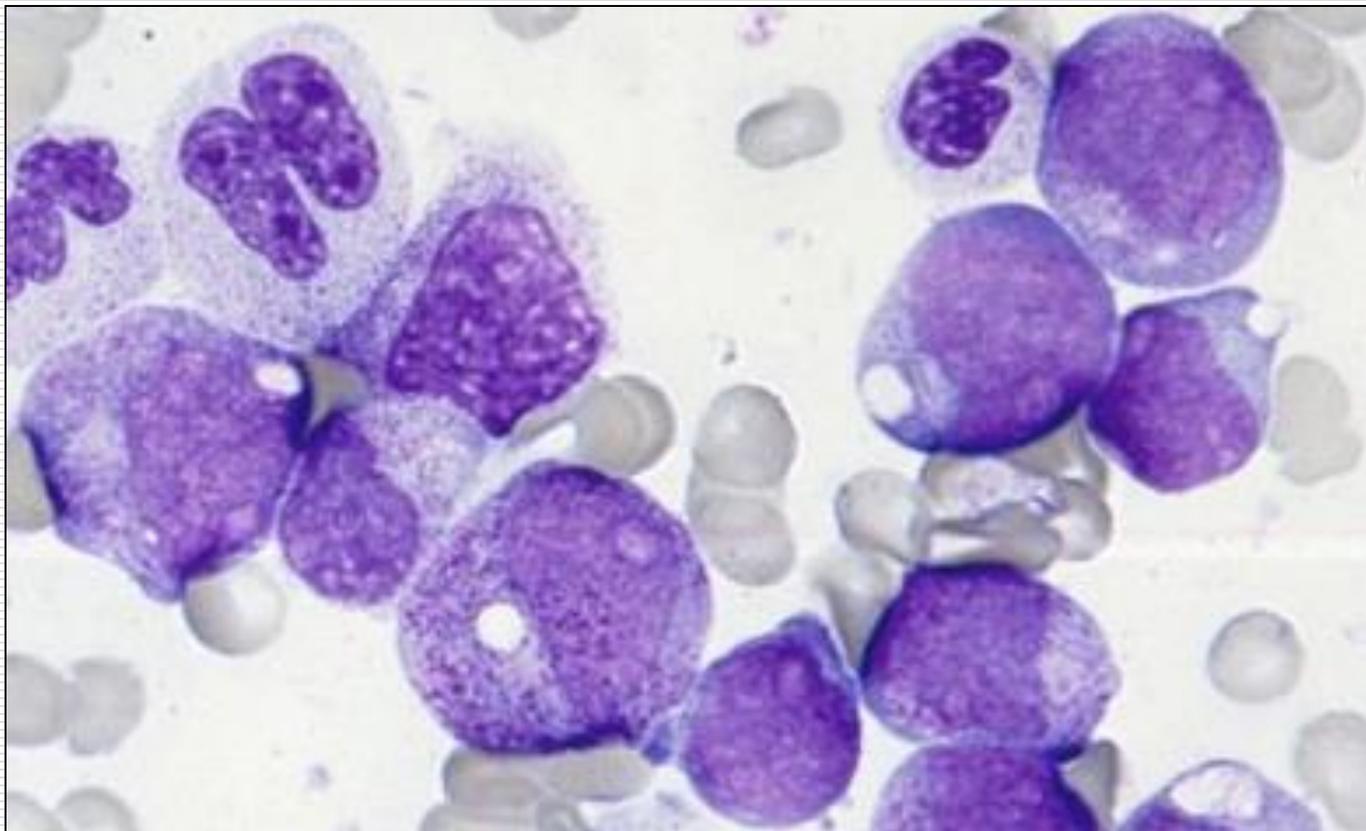
- ❑ Клинический анализ крови + морфология
- ❑ Морфология клеток костного мозга (пунктат костного мозга)

Диагноз острого лейкоза можно установить только морфологически – по обнаружению *несомненно бластных опухолевых клеток* в крови или костном мозге – 20% бластов

- ❑ Гистологические исследования костного мозга (трепанобиопсия)
  - ❑ Иммуногистохимические исследования
-

# Острый миелоидный лейкоз

---

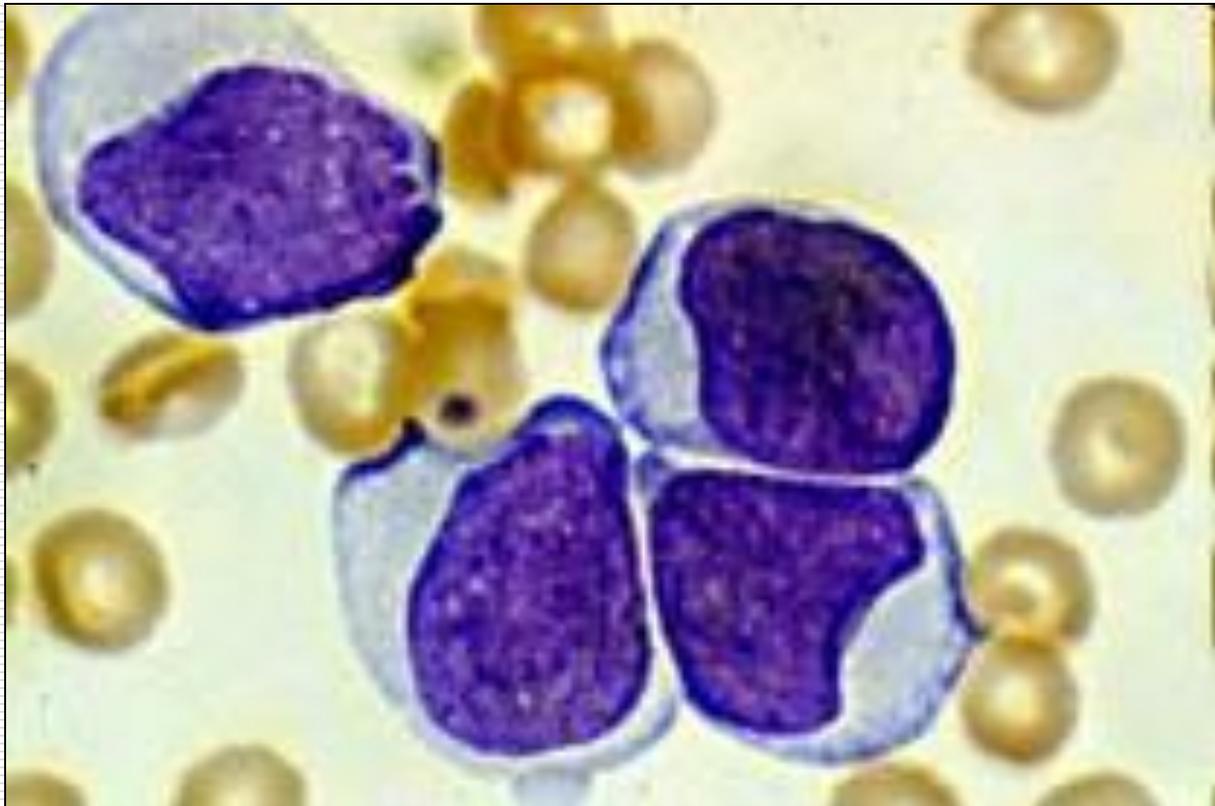


Костный мозг

---

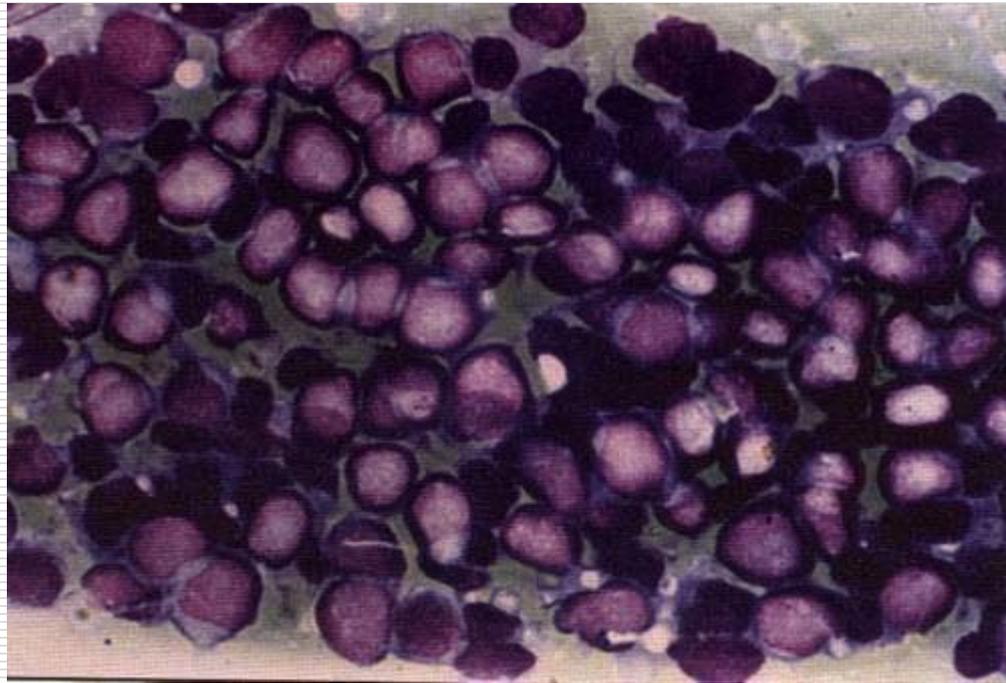
# Острый лимфобластный лейкоз

---



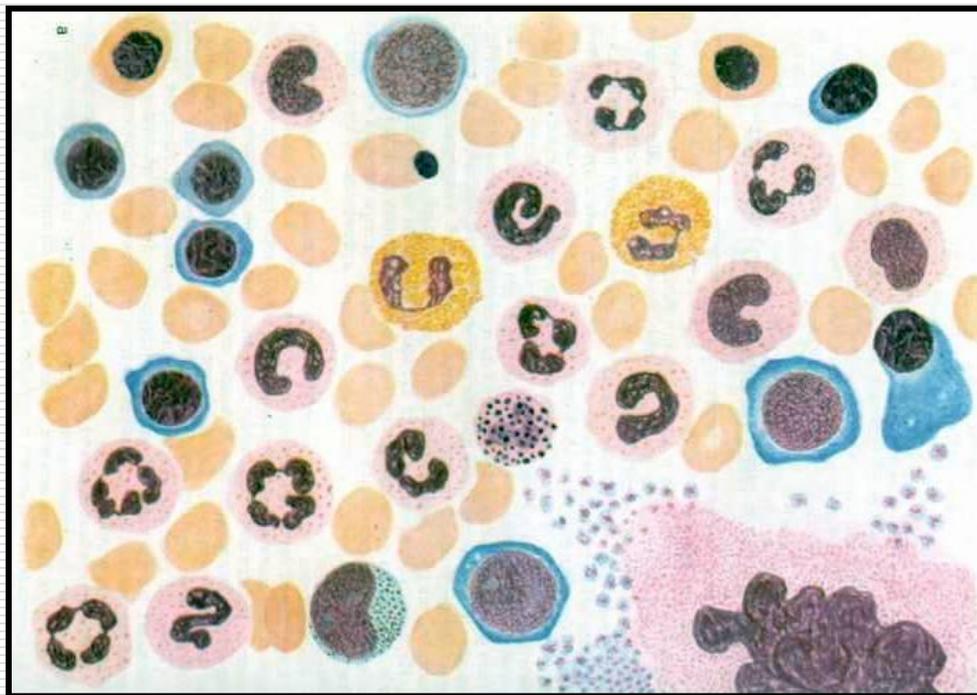
**ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ**

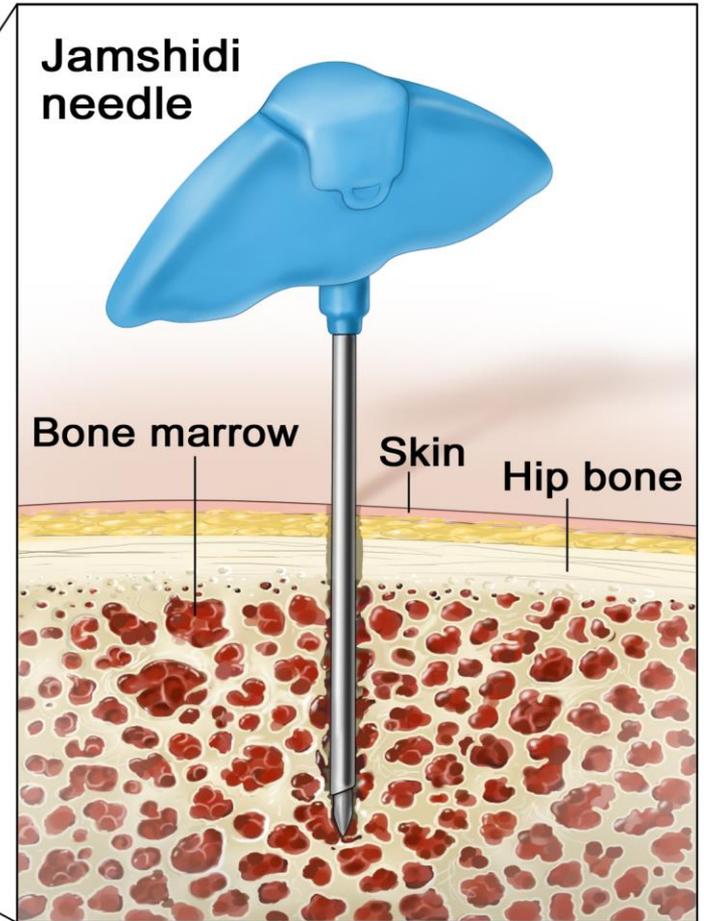
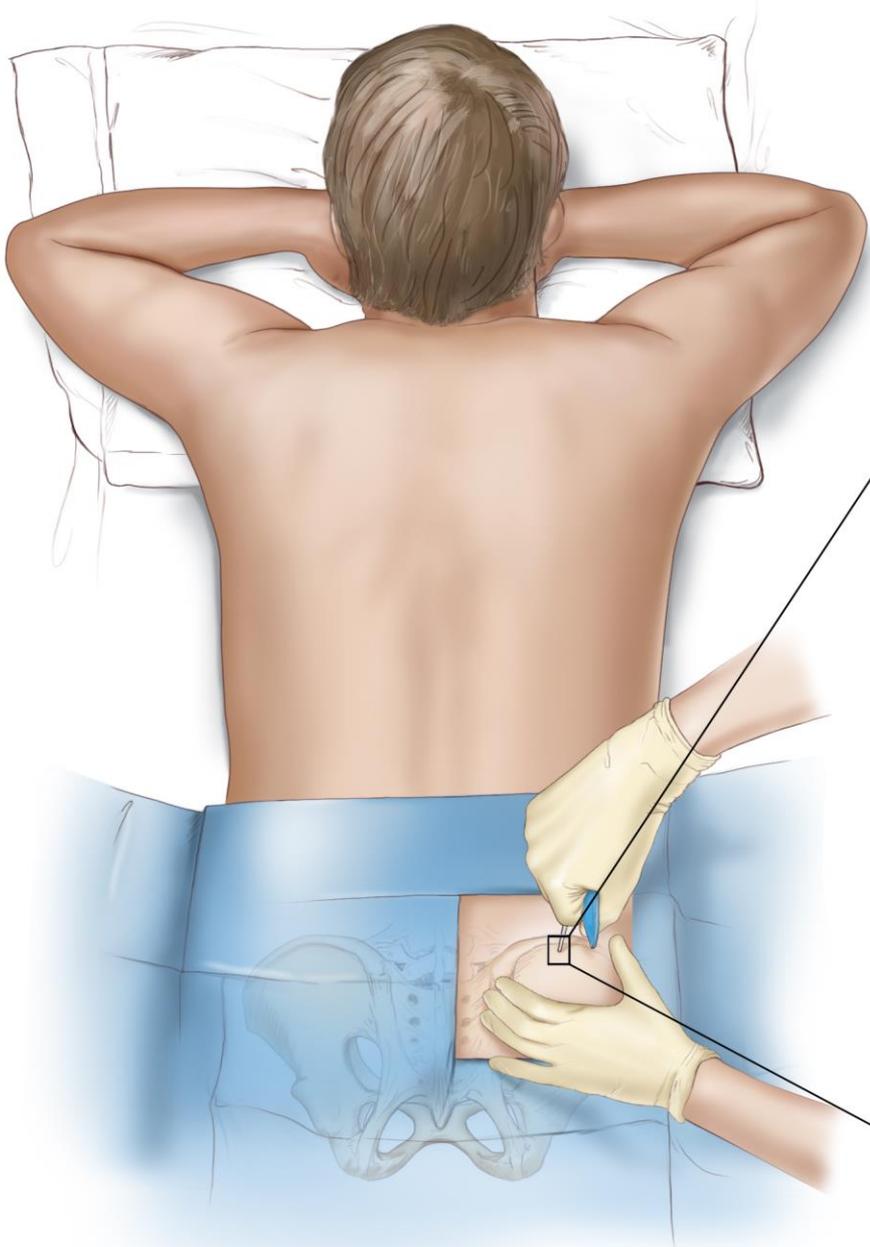
---

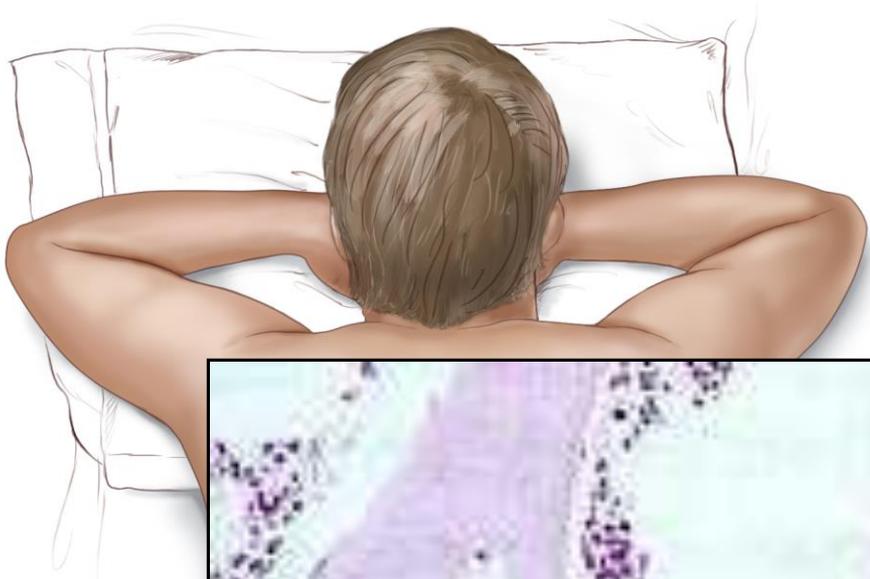


# РУТИННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

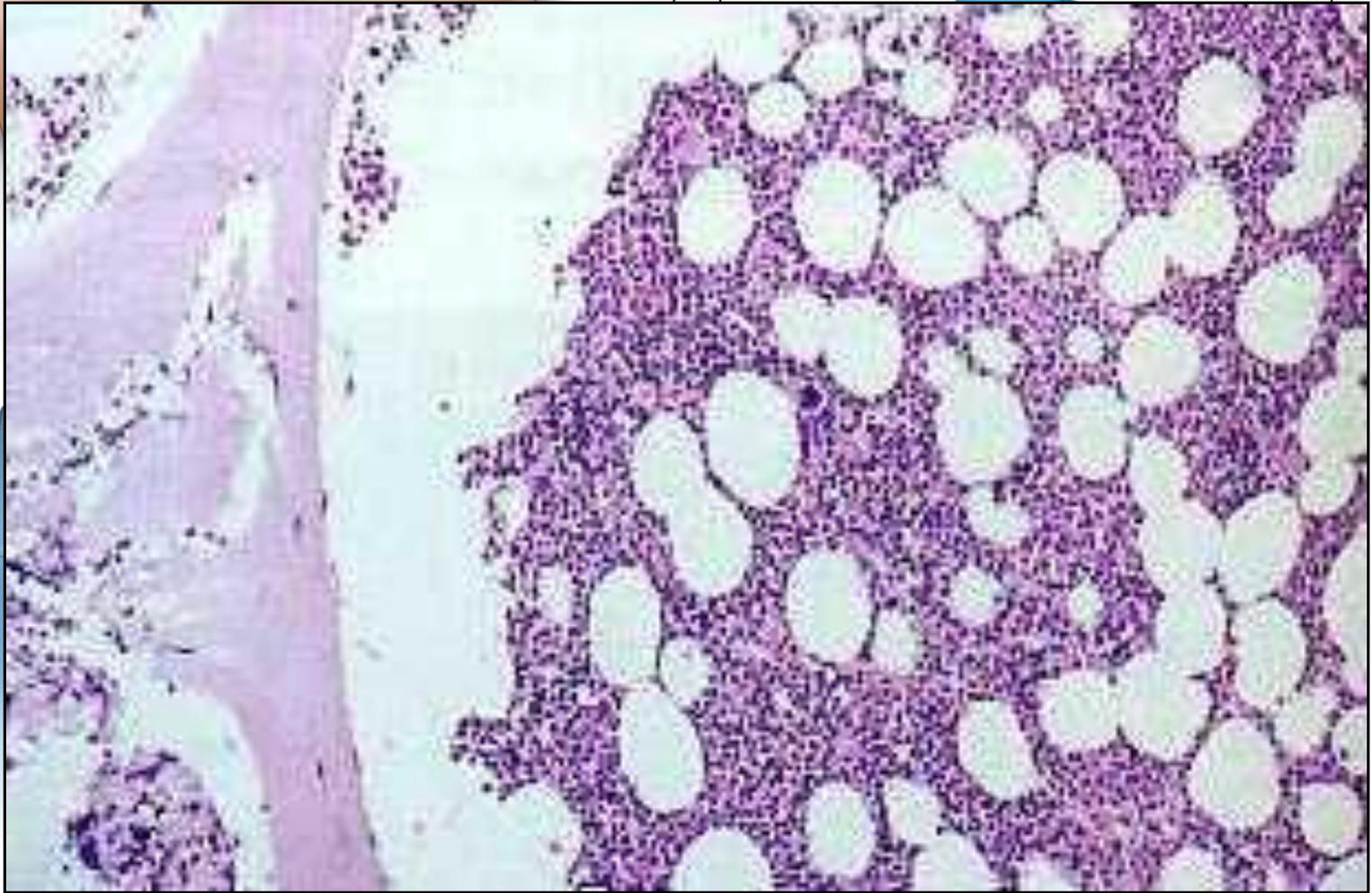
## Морфологическая оценка аспирата костного мозга (миелограмма)







Jamshidi



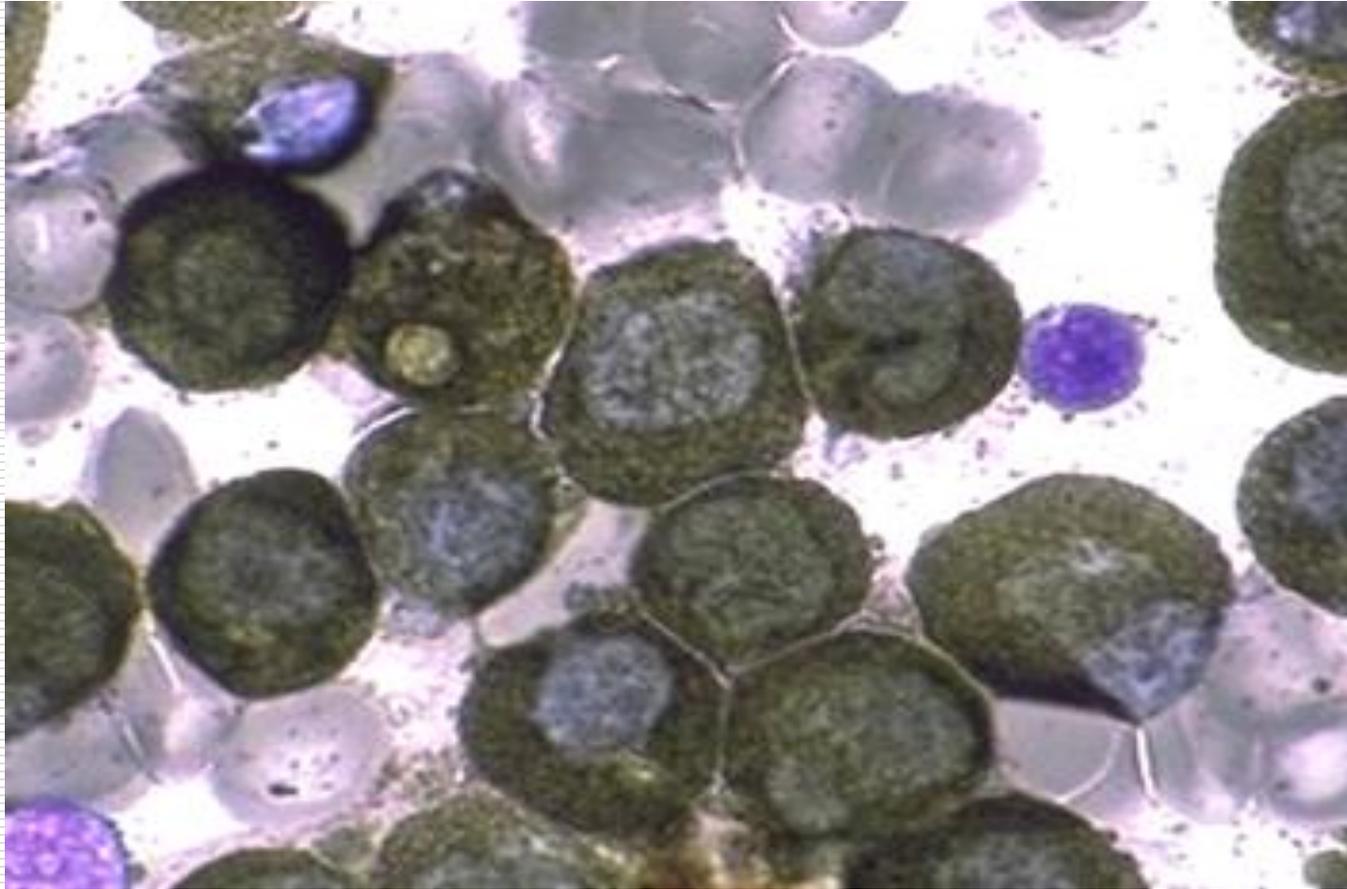
# Цитохимия острых лейкозов

---

1. При **острых лимфобластных лейкозах** определяется отрицательная реакция на пероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу.
2. При **острых миелобластных лейкозах** - положительная реакция на миелопероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу. ШИК-реакция зависит от формы острого миелоидного лейкоза.
3. Маркер моноцитарного ряда выраженная активность неспецифической эстеразы, ингибируемая NaF

# Положительная реакция на миелопероксидазу при ОМЛ

---



# Цитогенетические исследования

---

G-бенд

FISH – метод

ПЦР

Транслокации

Делеции

Инверсии

---

# Филадельфийская хромосома

---

— аномальная хромосома, которая достаточно редко встречается у больных лимфобластным лейкозом и часто является характерной при хроническом миелолейкозе. В филадельфийской хромосоме происходит делеция длинного плеча.

Ф.х образуется вследствие реципрокной транслокации, которая характеризуется объединением гена тирозинкиназы ABL девятой хромосомы с геном BCR двадцать второй хромосомы. Транслокация между длинными плечами 9-й и 22-й хромосом приводит к образованию химерного белка Bcr-Abl1 .

Подобное слияние приводит к образованию аномального протеина, который играет решающую роль в процессе превращения нормально функционирующих клеток в злокачественные. Чаще всего наблюдается при лейкозах, как у детей, так и у взрослых.

---

# Диагностические и прогностические мутации

---

- Миелоидные лейкозы
    - t (8;21) – AML-ETO – M2
    - t (15;17) – PML-RARα – M3
    - Inv (16) – M4
    - t (1;22) – M7
  - Лимфобластные лейкозы
    - t (9;22) – p190
    - t (4;11)
    - t (1;19)
-

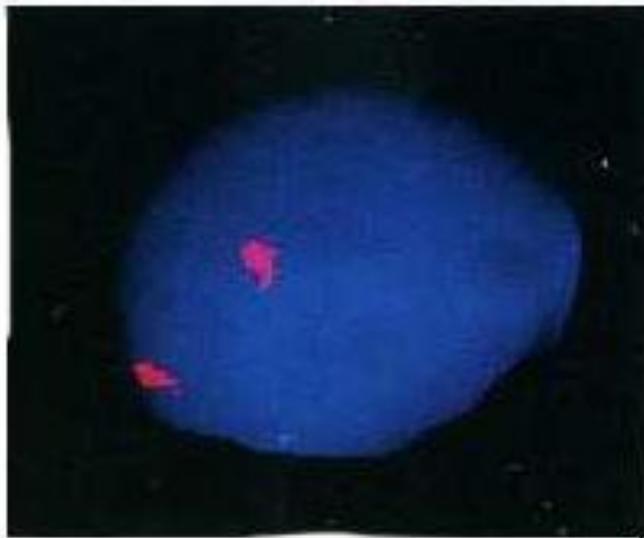
# Филадельфийская хромосома



# FISH- МЕТОД (ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ IN SITU)

---

Флуоресцентная гибридизация in situ. На срезах цитогенетического образца была проведена гибридизация ДНК с фрагментами этой нуклеиновой кислоты, мечеными флуоресцентными метками. Метили гены хромосомы 7. (а) Здоровый донор - видны два флуоресцентных сигнала. (б) Пациент с миелодисплазией - обнаружена моносомия по хромосоме 7.



# Иммунофенотипирование

---

- Клетки крови обрабатываются моноклональными антителами с флюоресцирующей меткой и направляются с потоком жидкости в капилляр освещенный лазером. Методика чрезвычайно эффективна в диагностике лейкозов.
- Характеристика лейкоemий с помощью иммунофенотипирования особенно полезна, когда морфологию лейкозных клеток трудной интерпретировать.

# Иммунофенотипирование

---

- Для подтверждения миелоидной природы лейкоза применяют МАТ к антигенам CD11, CD13, CD15, CD33, CDw65 и MPO
  - Коэкспрессия CD14 и CD64 характерна для меломоно-и монобластных лейкозов
  - M7- CD41, CD42, CD61
  - M6-гликофорин А
  - Лимфобластные – CD22, CD19
-

# СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙКОЗОВ

---

- Полихимиотерапия
  - Сопроводительная терапия
  - Аллогенная трансплантация  
костного мозга
  - Аутологичная трансплантация  
костного мозга
-

# ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

---

- Индукция ремиссии   $10^{12}$  →  $10^6$
  - Консолидация ремиссии
  - Поддерживающая терапия
  - Профилактика нейролейкемии
-

# ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

---

- Индукция ремиссии  $10^{12}$  →  $10^6$
  - Консолидация ремиссии →  ~~$10^6$~~
  - Поддерживающая терапия
  - Профилактика нейролейкемии
-

# Классификация химиопрепаратов

---

- ❑ Алкилирующие агенты (лейкеран, мелфолан, циклофосфан)
  - ❑ Антиметаболиты (метотрексат, цитарабин, меркаптопурин)
  - ❑ Противоопухолевые антибиотики (доксорубицин, даунорубицин, митоксантрол)
  - ❑ Препараты растительного происхождения (винкристин, винбластин)
  - ❑ Другие (ферменты, гормоны)
-

# Принципы химиотерапии

---

- Учет конкретной формы лейкозы
  - Комбинация химиопрепаратов
  - Расчет дозы химиопрепаратов на  $m^2$
  - Четкое соблюдение интервалов между курсами
  - Т.Е. полное и четкое выполнение протокола лечения.
  - Адекватная сопроводительная терапия
-

# Программа лечения ОМЛ

(ГемЦентр РАМН (Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н.-  
2008 г.)



- **7+3 – Цитарабин** 100 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день каждые 12 часов внутривенно струйно на 50 мл физ. раствора в 1-7 день цикла + **Даунорубицин** – 45 мг/м<sup>2</sup> быстрая инфузия на 50 мл физ. Раствора в 1-3 день курса, через 2 часа после введения цитарабина
- **НАМ – Цитарабин** 3000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов внутривенно капельно на 400 мл физ. раствора в течение 3 часов в 1-3 день курса + Митоксантрол 10 мг/кг в/в короткая (не более 10 мин) инфузия на 50 мл физ. Раствора в 3-5 дни курса, через 2 часа после введения цитарабина
- **HiDAC – Цитарабин** 3000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов внутривенно капельно на 400 мл физ. раствора в течение 3 часов в 1,3,5 дни курса.

# Осложнения химиотерапии (ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ)

---

- Миелотоксический агранулоцитоз  
(всегда)- через неделю после курса
  - Инфекции
    - Сепсис
    - Пневмония
    - Стоматит
    - Проктит
  - Некротическая энтеропатия
-

# СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОЗОВ

---

- Стерильный блок!!**
  - Современные антибиотики и противогрибковые препараты**
  - Тромбоцитарная масса**
  - Эритроцитарная масса**
  - Свежезамороженная плазма**
  - Профилактика синдрома лизиса опухоли – адекватная водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
  - Профилактика тошноты и рвоты
-

# СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОЗОВ

---

- Стерильный блок!!**
- Современные антибиотики**
- противогрибковые препараты**
- Тромбоцитарная масса**
- Эритроцитарная масса**
- Свежезамороженная плазма**
- Профилактика синдрома лизиса опухоли – адекватная водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
- Профилактика тошноты и рвоты

**В/М !!**

**Адекватный сосудистый доступ –  
препараты только в/в (центральный катетер)**

# Результаты адекватной химиотерапии

---

- 70-80% - ремиссия
  - 30-40% - пятилетняя выживаемость
  - 10-20% - пятилетняя безрецидивная выживаемость (приравнивается в выздоровлению)
-

# КРИТЕРИИ РЕМИССИИ

---

- ❑ Клинико-лабораторная ремиссии – менее 5% бластов в костном мозге
  - ❑ Цитогенетическая ремиссия – исчезновение патологического клона
  - ❑ Молекулярная ремиссия – отсутствие химерного белка
  - ❑ Минимальная остаточная болезнь – остаточная популяция лейкемических клеток выявляемая только высокочувствительными методами
-

# АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СК (селекция – возраст, сомат. статус и др.)

---

- HLA – идентичный сиблинг (типирование родственников)
- Проводится в ремиссию (т.е. после курса химиотерапии), у больных с неблаг. прогнозом
- В/в капельное введение CD34+ - клеток донора
- Результаты существенно лучше в 1 ремиссию
- Болезнь «трансплантат против хозяина»
- Позитивный эффект «трансплантат против лейкоза» - переливание лимфоцитов донора
- 70-80% - 5 летняя выживаемость (реальный шанс на выздоровление)

# АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СК

---

- ❑ Собственные CD 34+ клетки, забранные в ремиссию
  - ❑ Большие дозы химиопрепаратов (Несмотря на уменьшение частоты рецидивов, смертность от процедуры 13%,)
  - ❑ Показания не однозначные
-

# ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

---

- Target – мишень
  - Развитие молекулярной биологии
  - Направлено на основной молекулярный дефект ведущий к болезни
-

# ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

---

Острый промиелоцитарный лейкоз	Полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА)
Острый лимфобластный лейкоз (Ph+)	Ингибиторы тирозинкиназы – Гливек
ХМЛ	Ингибиторы тирозинкиназы – Гливек
ХЛЛ и лимфомы	Моноклональные антитела к CD20 (Мабтера) и CD 52 (Кемпас)

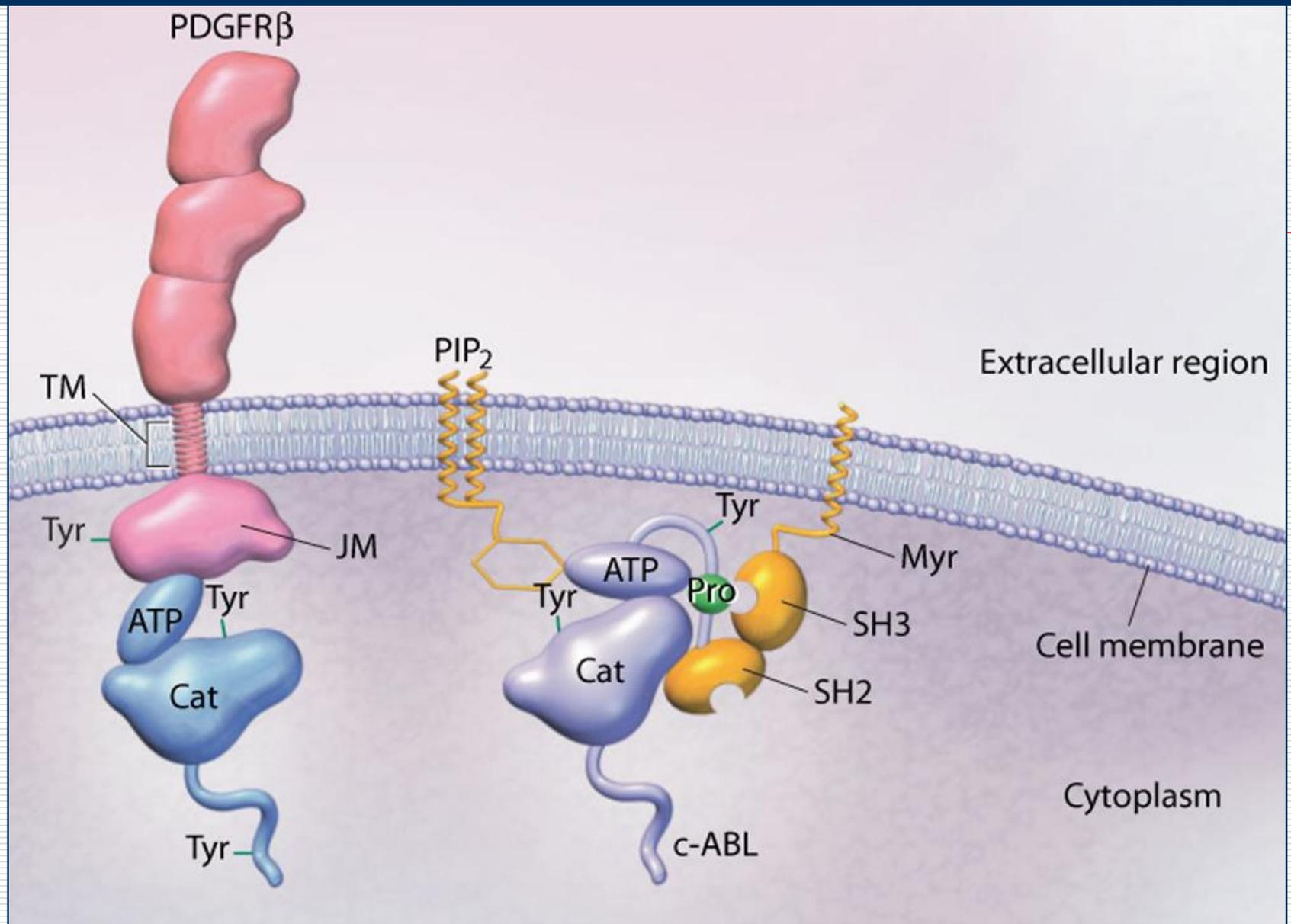
# Таргетные препараты

- ❑ **Leukemia:** Tretinoin (Vesanoid®), imatinib mesylate (Gleevec®), dasatinib (Sprycel®), nilotinib (Tasigna®), bosutinib (Bosulif®), rituximab (Rituxan®), alemtuzumab (Campath®), ofatumumab (Arzerra®), obinutuzumab (Gazyva®), ibrutinib (Imbruvica®), idelalisib (Zydelig®), blinatumomab (Blincyto®), venetoclax (Venclexta™), ponatinib hydrochloride (Iclusig®)
- ❑ **Lymphoma:** Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), denileukin diftitox (Ontak®), brentuximab vedotin (Adcetris®), rituximab (Rituxan®), vorinostat (Zolinza®), romidepsin (Istodax®), bexarotene (Targretin®), bortezomib (Velcade®), pralatrexate (Folotyn®), ibrutinib (Imbruvica®), siltuximab (Sylvant®), idelalisib (Zydelig®), belinostat (Beleodaq®), obinutuzumab (Gazyva®), nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®)
- ❑ **Multiple myeloma:** Bortezomib (Velcade®), carfilzomib (Kyprolis®), panobinostat (Farydak®), daratumumab (Darzalex™), ixazomib citrate (Ninlaro®), elotuzumab (Empliciti™)
- ❑ **Myelodysplastic/myeloproliferative disorders:** Imatinib mesylate (Gleevec®), ruxolitinib phosphate (Jakafi®)

# Протеинтирозинкиназы (ТКС) катализируют перенос фосфатной группы от АТФ к остаткам тирозина в белках

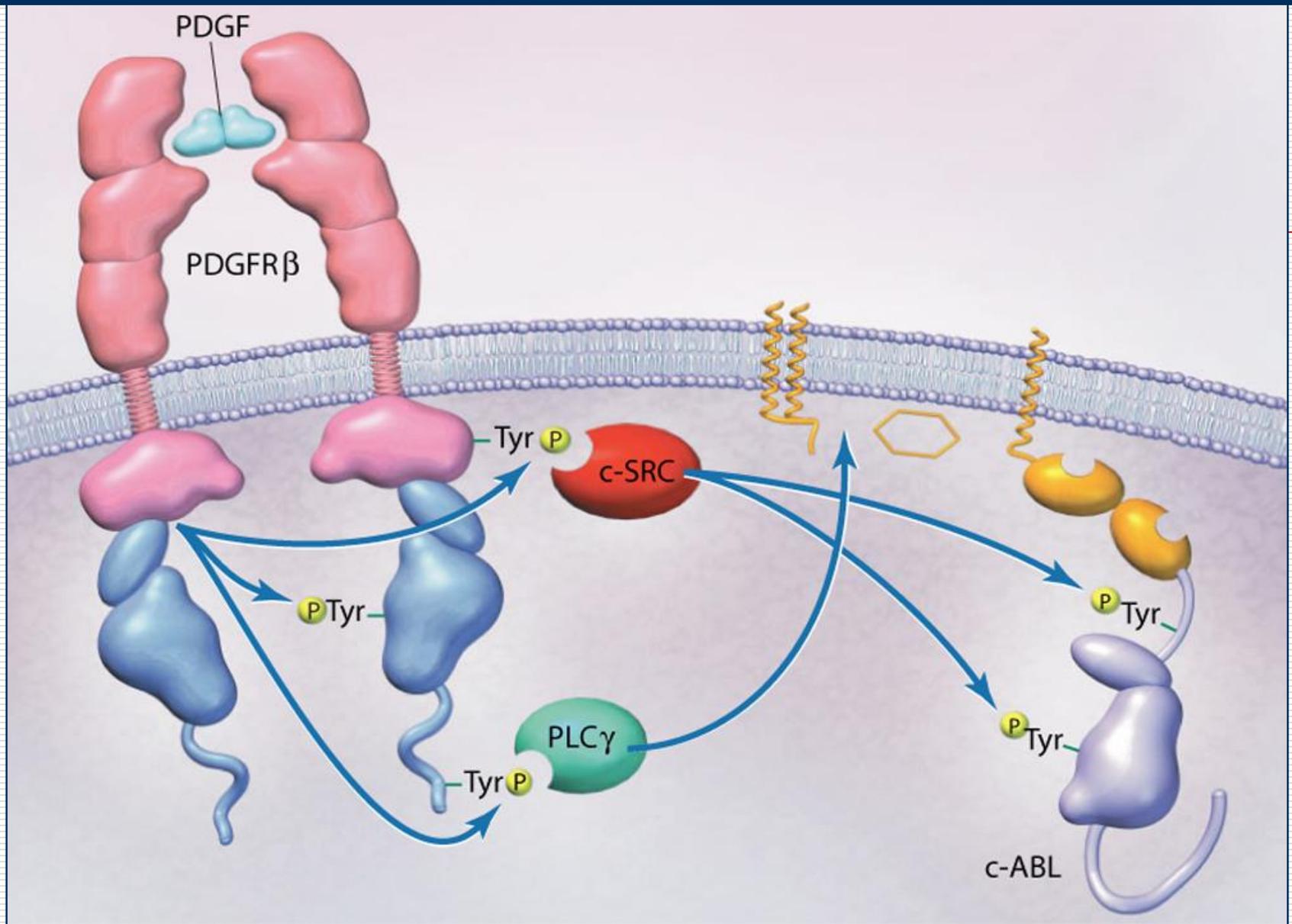
---

- Есть два класса ТКС:
    - Рецептор ТКС-трансмембранные белки с внеклеточным лиганд связывающих доменов и внутриклеточные киназы доменов.
    - Nonreceptor ТКС-отсутствие трансмембранных доменов и находятся в цитозоле, ядре или вблизи плазматической мембраны
  - Рецептор EGF, включают TKs и VEGF-рецепторы, рецепторы PDGF, FLT-3 и KIT.
  - Nonreceptor TKs типизируются c-ABL.
-



### Regulation of TK Activity-Inactive State

Krause DS, Van Etten RA. *New Engl J Med* 2005;353(2):172-187. © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



### Regulation of TK Activity-Activated State

Krause DS, Van Etten RA. *New Engl J Med* 2005;353(2):172-187. © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

# Дисрегуляция ТК

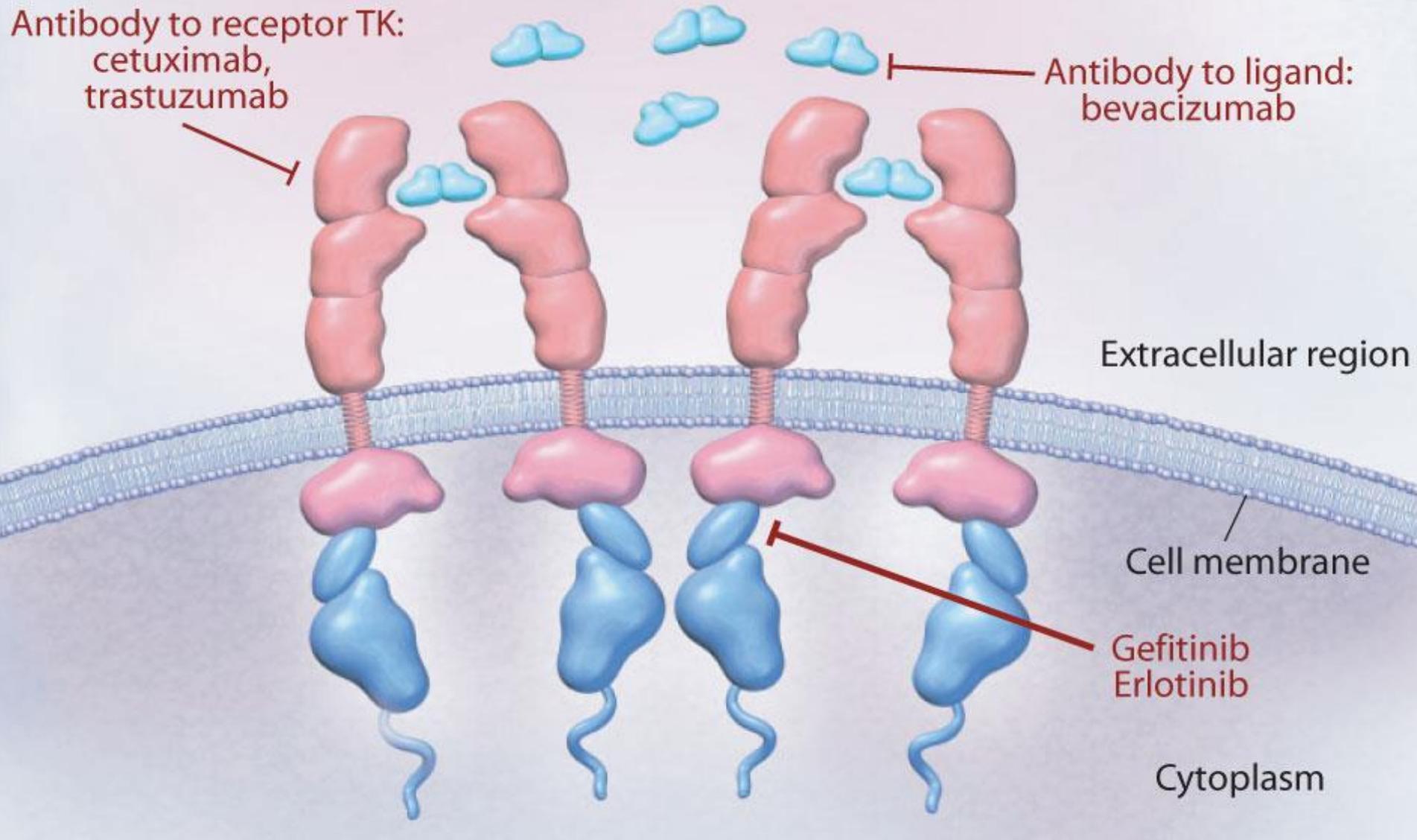
---

- Аберрантные активации ТК могут привести к увеличению выживаемости клеток и пролиферации, а также в лекарственной устойчивости.
  - В опухолях, могут привести к ускорению ангиогенеза и инвазивности?
  - ТК могут быть подавлены фармакологический через несколько механизмов.
-

Дисрегуляция ТК активности может происходить несколькими способами

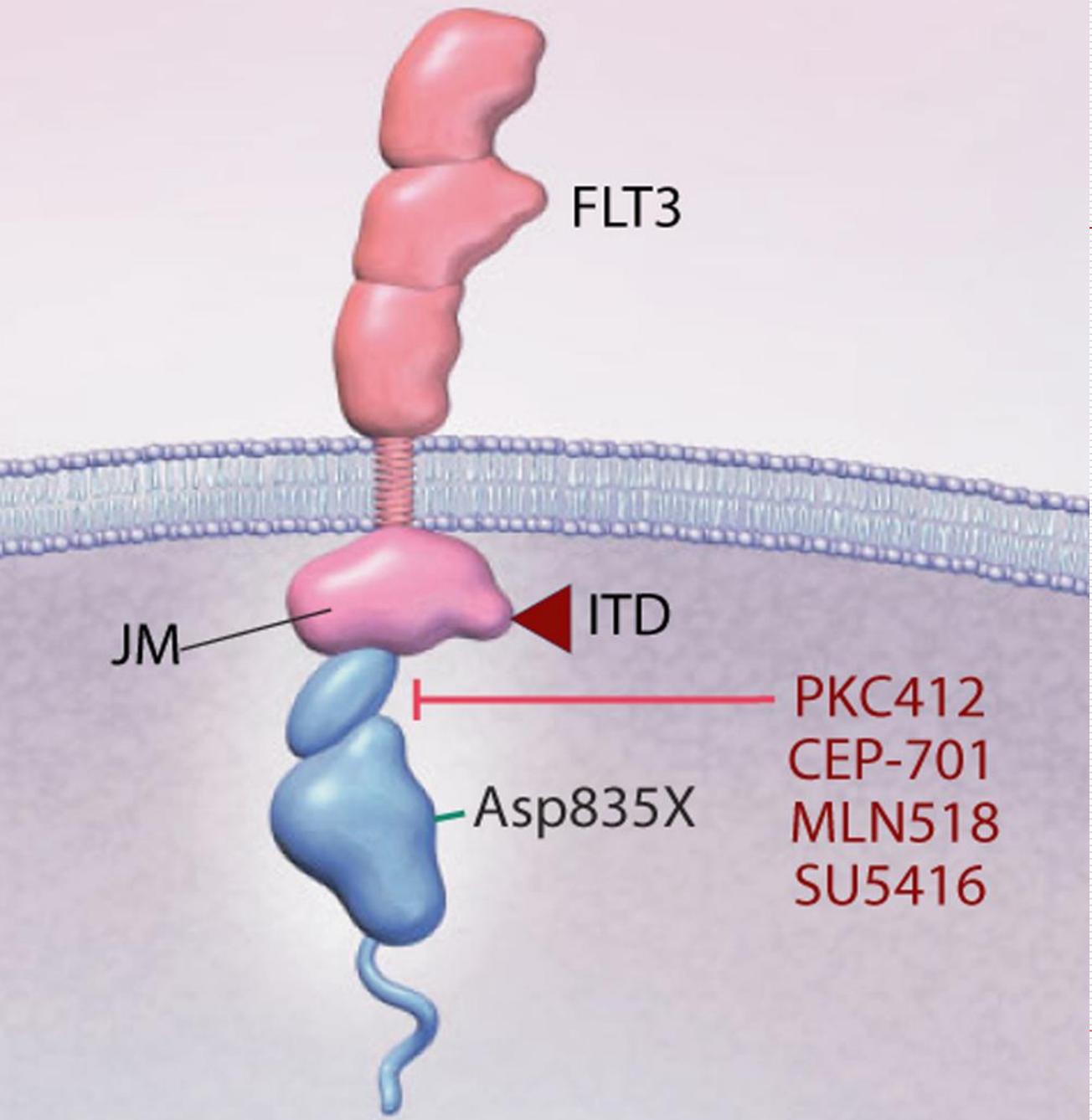
---

- Повышенная экспрессия рецепторов ТК и/или его лигандов
  - Мутация, которая изменяет ауторегуляцию ТК
  - Ассоциация с белком-партнером, который приводит к конститутивной активации ТК?
-



### Small Molecule Inhibitors of Receptor TKs

Krause DS, Van Etten RA. *New Engl J Med* 2005;353(2):172-187. © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



FLT3

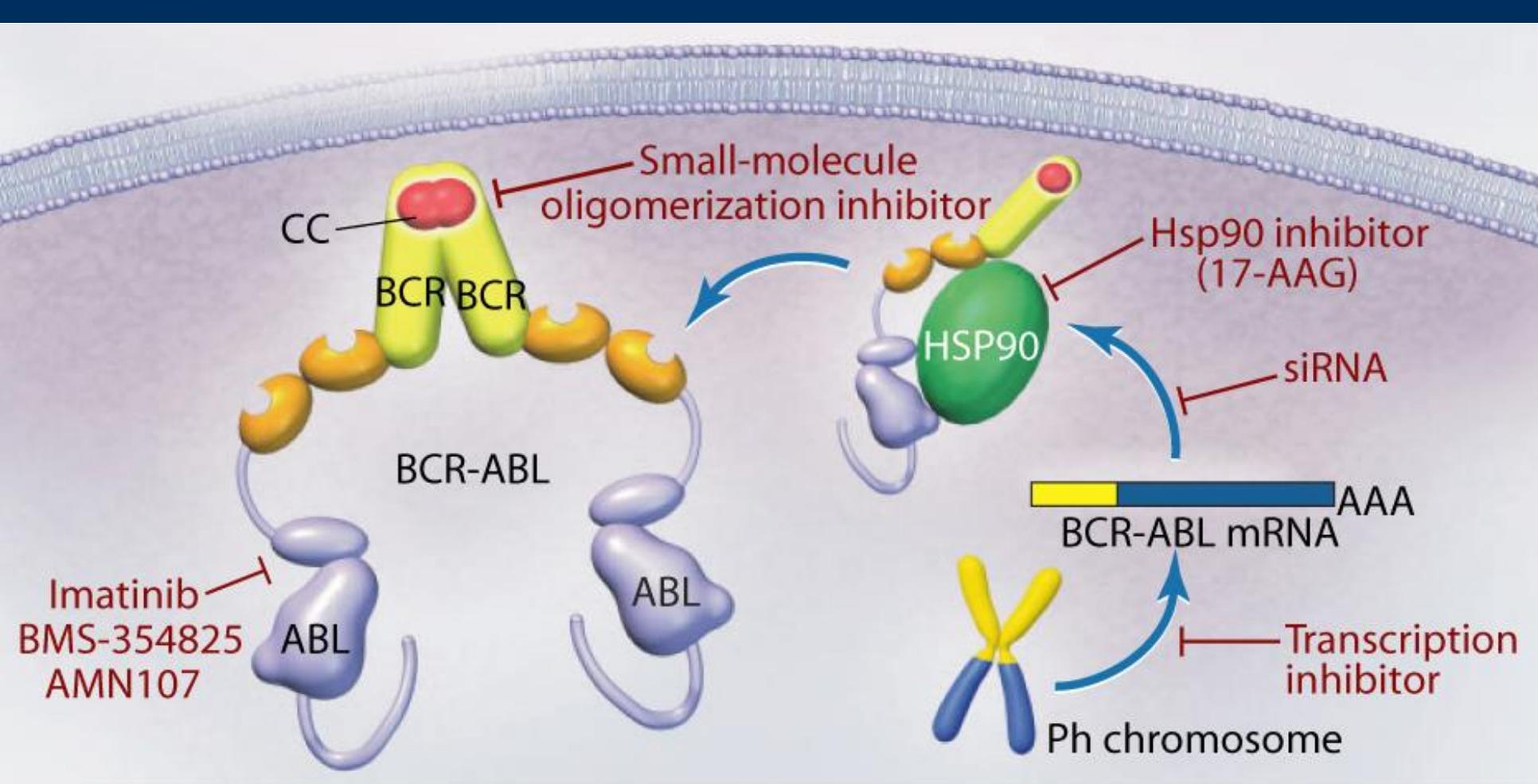
JM

ITD

Asp835X

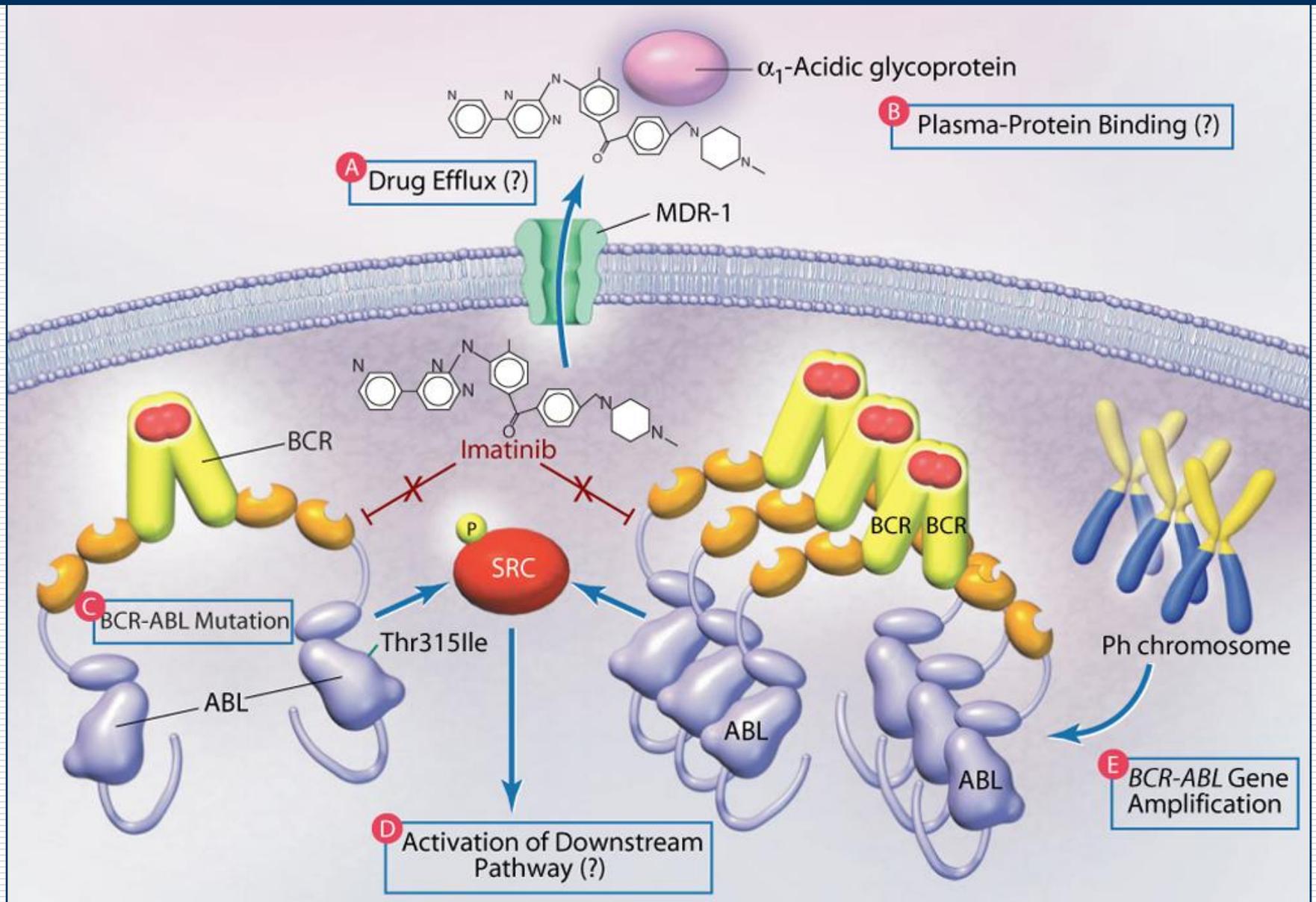
PKC412  
CEP-701  
MLN518  
SU5416

**Therapeutic Targeting of Constitutively Activated Receptor TKs**  
Krause DS, Van Etten RA. *New Engl J Med* 2005;353(2):172-187. © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



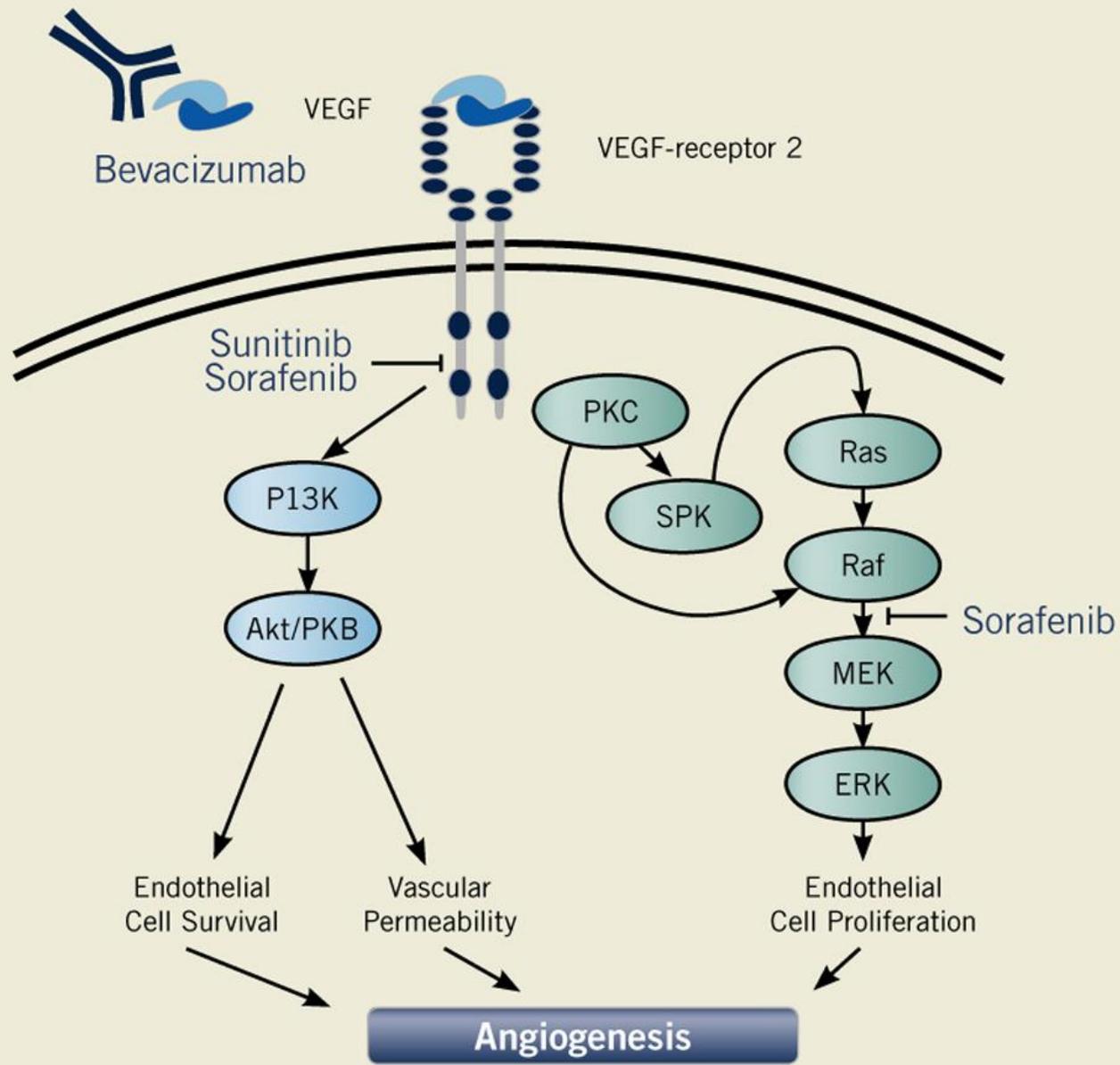
## Therapeutic Targeting of Activated Fusion TK Proteins

Krause DS, Van Etten RA. *New Engl J Med* 2005;353(2):172-187. © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



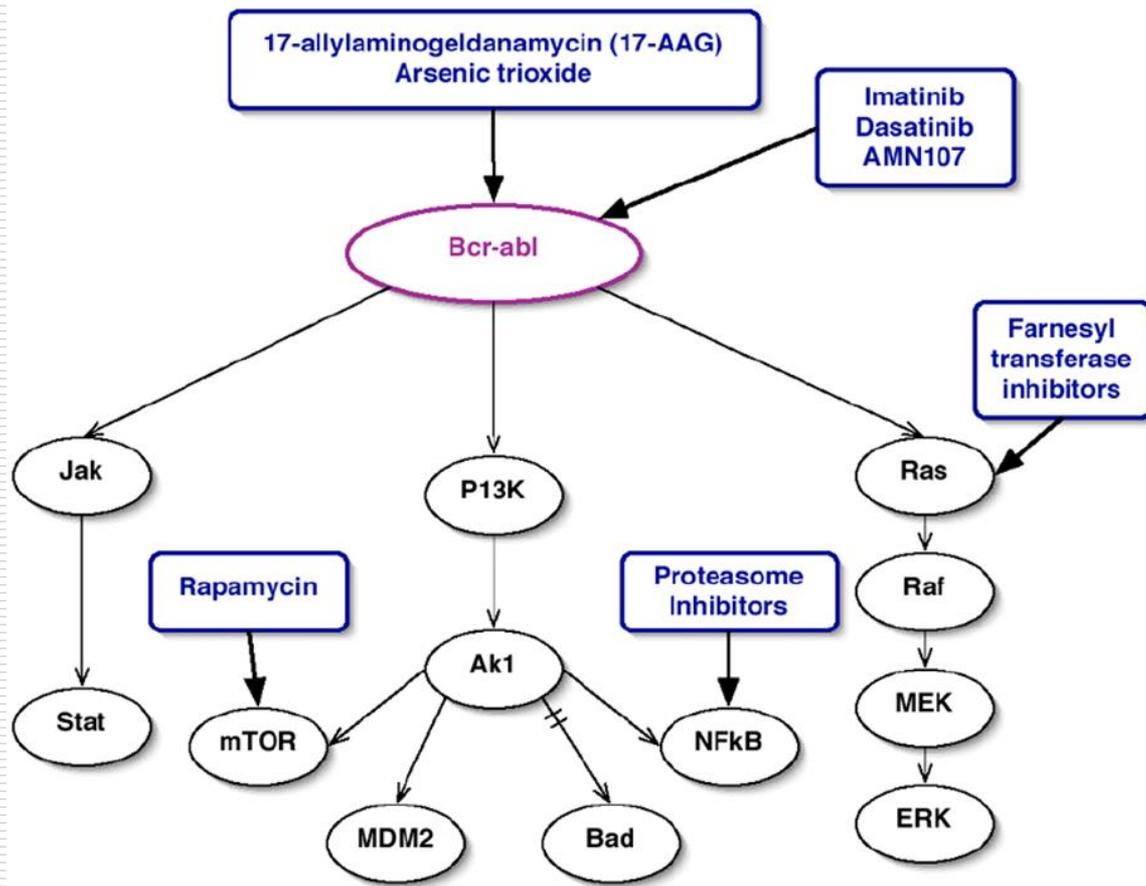
## Limitations of TK-Targeted Therapies: Development of Resistance

Krause DS, Van Etten RA. *New Engl J Med* 2005;353(2):172-187. © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



## Mechanism of Action of Inhibitors of the VEGF/VEGFR Signaling Pathway

Reprinted with permission from Rini BJ. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1098-106. Figure 1.



# Хронические лейкозы

---

- Миелопролиферативные заболевания
    - **ХМЛ**
    - Истинная полицитемия
    - Идиопатическая тромбоцитемия
    - Сублейкемический миелоз
  - Лимфопролиферативные заболевания (Т и В)
    - **В-ХЛЛ**
    - Неходжскинские Лимфомы
    - Парапротейнемические гемобластозы
      - **Миеломная болезнь**
      - Макроглобулинемия Вальденстрема
      - Болезни тяжелых цепей
-

# Особенности хронического лейкоза

- В отличие от острого, при хроническом лейкозе клетки крови успевают «дозреть», но подавляющее большинство получившихся клеток крови не способно выполнять свою прямую функцию.
  - У 50 % больных хроническим лейкозом нет жалоб на собственное здоровье, лейкоз у них диагностируется по данным анализа крови, выполненного по другому поводу.
  - Даже после постановки диагноза, хронический лейкоз может течь годами, относительно доброкачественно.
  - Фазы - **моноклоновая** - характеризуется присутствием одного клона опухолевых клеток. **Поликлоновая** стадией (бластный криз) - обусловлена появлением вторичных опухолевых клонов, характеризуется быстрым течением с появлением множества бластов.
  - 80% больных хроническими лейкозами погибают в стадии бластного криза.
-