

В. А. Кувшинников, А. А. Устинович, С. Г. Шенец, А. К. Дигоева

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХММЛ)

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Термины «хронический моноцитарный лейкоз» и «хронический миеломоноцитарный лейкоз» объединяют неоднородную по клиническим и гематологическим проявлениям группу опухолевых заболеваний, характеризующихся накоплением в крови клеток с морфологическими и функциональными характеристиками моноцитов (1). При хроническом моноцитарном лейкозе обычно значительно увеличивается в крови и костном мозге процент моноцитов при нормальном или невысоком лейкоцитозе. При этом имеется диффузная миелоидная гиперплазия в трепанате костного мозга. Болеют ХММЛ пожилые люди и, изредка, дети первых 3 лет жизни (1, 8, 10).

Сложность диагностики этого варианта лейкоза у детей состоит в чрезвычайно редкой встречаемости, а также в том, что увеличение количества моноцитов в периферической крови бывает реактивным, встречается при ряде инфекционных заболеваний, исключение которых является непременным условием диагностики ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (1, 15, 21). Патогномоничными для ювенильного ХММЛ признаками являются: 1) лейкоэмическая инфильтрация кожи, 2) лейкоцитоз с моноцитозом в крови в абсолютных цифрах превышающем $1 \cdot 10^9/\text{л}$, 3) наличие моноцитоза в костном мозге до 30 %, в то же время количество бластов не должно превышать 20 % (1, 6, 13). В демонстрируемом случае ХММЛ у новорождённого ребёнка эти 3 признака сопровождалось повышением показателей онкомаркеров АФП и НСЕ, а также сывороточного ферритина и ЛДГ. Предположение о ХММЛ подтвердилось резким ухудшением состояния ребёнка на 4 неделе жизни – переход в терминальную стадию болезни – бластный криз, не отличимый от острого лейкоза.

Ключевые слова: лейкоэмическая реакция, хронический миеломоноцитарный лейкоз, бластный криз.

V. A. Kuvshinnikov, A. A. Ustinovich, S. G. Shenez, A. K. Dzihoyeva

CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA (CMML)

The terms “chronic monocytic leukemia” and “chronic myelomonocytic leukemia” combine a group of tumor diseases that is heterogeneous in clinical and hematological manifestations, characterized by the accumulation of cells in the blood with the morphological and functional characteristics of monocytes (1). In chronic monocytic leukemia is usually significantly increased in the blood and bone marrow percentage of monocytes with normal or low leukocytosis. There is diffuse myeloid hyperplasia in the bone marrow trepanate. From the chronic myelomonocytic leukemia (CMML) are ill elderly people and, occasionally, children of the first 3 years of life (1, 8, 10).

The complexity of the diagnosis of this variant of leukemia in children consist in extremely rare, as well as the fact that the increase in the number of monocytes in the peripheral blood is reactive, occurs in a number of infectious diseases, the exception of which is a prerequisite for the diagnosis of juvenile myelomonocytic leukemia (1, 15, 21). Pathognomonic for juvenile CMML signs are: 1) leukemic infiltration of the skin, 2) leukocytosis with monocytosis in the blood in absolute numbers exceeding $1 \cdot 10^9/\text{l}$, 3) the presence of monocytosis in the bone marrow to 30 %, at the same time, the number of blasts should not exceed 20 % (1, 6, 13). In the demonstrated case of CMML in a newborn child, these 3 signs were accompanied by an increase in the indicators of AFP and NSE tumor markers, as well as serum ferritin and LDH. The assumption of CML was confirmed by a sharp deterioration in the child's condition at 4 weeks of life – a transition to the terminal stage of the disease – blast crisis, that is indistinguishable from acute leukemia.

Key words: leukemoid reaction, chronic myelomonocytic leukemia, blast crisis.

Первое сообщение о моноцитарной лейкемии принадлежит Reshard и Schilling (1913). Несколько позже указанное заболевание было описано под названием «ретикулоэндотелиоз» (Ewald, 1922), а Letter (1924) ввёл обозначение «ретикулёз». В дальнейшем указан-

ная форма лейкоза приобрела много самых различных наименований: гистиомоноцитарный ретикулёз, ретикулоцеллюлярная лейкемия, моноцитарная лейкемия, хронический моноцитарный лейкоз и др. Существенным этапом в развитии учения о гемопоэтических дисплазиях

явилась опубликованная в 1982 г. классификация миелодиспластических синдромов (МДС), предложенная Рабочей международной группой исследователей из Франции, Америки и Британии, которая оределила характерные признаки этого заболевания (7). Хронический миело monocитарный лейкоз (ХММЛ) отнесен был к видам миелодиспластических синдромов (МДС) – группе клональных заболеваний стволовой клетки, которая характеризуется наличием цитопении в периферической крови, признаками дисплазии в двух и более клеточных линиях и различным риском трансформации в острый лейкоз. Согласно ФАБ-классификации определяющим признаком ХММЛ является абсолютный моноцитоз в крови (более $1,0 \times 10^9/\text{л}$), что часто сопровождается увеличением числа зрелых гранулоцитов, нередко с признаками дисплазии. Содержание бластов в крови менее 5%. В костном мозге отмечаются все черты трёхлинейной дисплазии, гиперплазии белого ростка, количество бластов не превышает 20%, однако моноцитов в нём содержится более 20%. Однако, отнесение ХММЛ к МДС вызвало серьёзное возражение ряда специалистов в связи с недостаточно ясной морфологической характеристикой этого заболевания и определением числа бластов в костном мозге (2, 5). В 1999 г. была опубликована (12), а в 2001 г. рекомендована к применению (21) новая классификация ВОЗ опухолевых заболеваний гемопозитических и лимфоидных тканей, базирующаяся на ФАБ-классификации и учитывающая некоторые клинические и цитогенетические характеристики. Из МДС была исключена рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ-Т), и случаи с числом бластных клеток костного мозга более 20%, были отнесены к острому миелоидному лейкозу, также, как и случаи вторичного МДС. В качестве новых вариантов МДС были выделены Sq-синдром, рефрактерная цитопения с многоростковой дисплазией и неклассифицируемый миелодиспластический синдром.

ХММЛ был отнесен к отдельной группе миелодиспластических / миелолипролиферативных заболеваний (МДС/МЛПЗ), критериями диагностики которого являются (4):

1. Моноцитоз $>1,0 \times 10^9/\text{л}$.
2. Отсутствие Ph-хромосомы или продукта гена BCR/ABL.
3. Менее 20% бластных клеток в периферической крови или костном мозге (в подсчёт включаются также миелобласты, монобласты, промиелоциты).
4. Признаки дисплазии в одной клеточной линии и более. Если миелодисплазия отсутствует или минимальна, диагноз МДС всё ещё возможен, если присутствуют другие факторы, а именно: 1) приобретенные клональные цитогенетические аномалии в клетках костного мозга; 2) в течение по меньшей мере 3 месяцев персистирует моноцитоз, другие причины которого исключены (3).

Термины «хронический monocитарный лейкоз» и «хронический миеломonocитарный лейкоз» объединяют неоднородную по клиническим и гематологическим проявлениям группу опухолевых заболеваний, характеризующихся накоплением в крови клеток с морфологическими

и функциональными характеристиками моноцитов (1). При хроническом monocитарном лейкозе обычно значительно увеличивается в крови и костном мозге процент моноцитов при нормальном или невысоком лейкоцитозе. При этом имеется диффузная миелоидная гиперплазия в трепанате костного мозга (1, 8, 10).

Клинические варианты заболевания, протекающие с высоким моноцитозом, нарастающим лейкоцитозом и наличием незрелых клеток гранулоцитарного ряда в периферической крови, обозначаются как хронический миеломonocитарный лейкоз (1, 5).

Клиническая картина болезни у взрослых пациентов не имеет характерных особенностей, больные долго не обращаются к врачу из-за отсутствия клинических проявлений заболевания. Диагноз может быть заподозрен при выявлении высокого моноцитоза в анализе крови, произведенном при диспансерном обследовании или в связи с другими заболеваниями. Бессимптомность отличает хронические monocитарные лейкозы от реактивного моноцитоза, обычно означающего обострение того процесса, которым он обусловлен (туберкулёз, бактериальные, вирусные заболевания и т. д.). Основные клинические проявления хронических monocитарных лейкозов определяются наличием и степенью выраженности цитопенического синдрома, который усугубляет тяжесть хронических заболеваний, свойственных лицам пожилого возраста. Наиболее часто встречается анемия нормо- или гиперхромного характера. Реже дебют заболевания связан с тромбоцитопенией и развитием спонтанного геморрагического синдрома. У части больных наблюдается лихорадка с развитием инфекционных осложнений (19). Часто встречается гепато-, спленомегалия; реже, как правило в терминальной стадии болезни, наблюдается специфическое поражение кожи в виде зудящих эритематозно-папулёзных высыпаний, поражение костей и инфильтрация серозных оболочек и слизистых полости рта (10).

Таким образом, диагностика хронического monocитарного лейкоза основывается на моноцитозе крови ($>1,0 \times 10^9/\text{л}$), моноцитозе в костном мозге, полиморфноклеточной гиперплазии костного мозга с диффузным, не образующим пролифератов разрастанием клеток monocитарного ряда, на выявлении высокого уровня лизоцима в сыворотке крови и моче больных (лизоцим является продуктом секреции клеток monocитарно-макрофагальной линии). Длительная лизоцимемия приводит к необратимым дистрофическим изменениям в эпителии почечных канальцев и нередко приводит к ХПН (6).

Больные хроническим миеломonocитарным лейкозом отличаются от больных хроническим monocитарным лейкозом большей степенью подавления нормального кроветворения, с более высоким лейкоцитозом, присутствием миелоцитов и бластных клеток в периферической крови (1).

Прогноз. Продолжительность жизни статистически достоверно выше при хроническом monocитарном лейкозе, чем при хроническом миеломonocитарном. Причиной смерти 15–30% больных является бластный криз (миелобластный, монобластный или миеломonocитарный). Другие больные живут долго и умирают от ХПН, геморра-

гий, инфекционных осложнений или других причин (1, 17, 18, 22). Статистический анализ клинических данных показал (1), что короткая продолжительность жизни больных ХММЛ ассоциируется со следующими гематологическими характеристиками на момент установления диагноза: анемия (<100 г/л), лейкоцитоз ($>20,0 \times 10^9$ /л), относительный моноцитоз (<24 %); наличие бластных клеток и миелоцитов в периферической крови; гиперферритинемия (>2000 мкг/л). Наличие указанных характеристик в момент диагностики заболевания свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и может служить дополнительным аргументом в пользу начала цитостатической терапии.

Лечение. Хронический моноцитарный лейкоз может долго не требовать специальной терапии. Наличие лейкоцитоза с высоким моноцитозом не является показанием к назначению цитостатической терапии. Показанием к цитостатическому лечению служит подавление нормальных ростков кроветворения, резко выраженная спленомегалия, наличие экстрамедуллярных очагов опухолевого роста, симптомов интоксикации. Препаратами выбора при лечении хронических моноцитарных лейкозов являются препараты гидроксимочевина (гидреа, литалир) и вепезид (1, 16). В случаях бластной трансформации хронических моноцитарных лейкозов используются схемы агрессивной химиотерапии, принятые для соответствующих форм острых лейкозов (1, 16, 18). Тем не менее, на сегодняшний день открытым остаётся вопрос о хромосомных нарушениях, механизмах апоптоза при ХММЛ (14, 20). Проблема лечения ХММЛ также не имеет удовлетворительного решения (11, 23). Возможно, активное изучение патогенеза заболевания позволит найти новые подходы к его терапии (3).

ХММЛ у детей. По данным литературы, ювенильный (хронический) миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) является редким заболеванием у детей, и составляет всего 2–3 % от всех лейкозов детей. Большинство случаев (75 %) приходится на возраст до 3 лет. Клинические проявления заболевания включают общие симптомы (лихорадка, профузные поты, потеря массы тела), гепато- и спленомегалию, увеличение периферических лимфатических узлов. Частым признаком (40–50 % случаев) служит лейкоэмическая инфильтрация кожи в виде пятнисто-папулёзной сыпи и специфическое поражение лёгких (1, 6, 13, 21). В периферической крови характерен лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения. В большинстве случаев лейкоцитоз составляет $25-30 \times 10^9$ /л, редко больше 100×10^9 /л, и представлен моноцитами и нейтрофилами, включая незрелые формы. Абсолютный моноцитоз свыше 1×10^9 /л является определяющим диагностическим признаком. Миелограмма выявляет гиперклеточный костный мозг, в котором число моноцитов может составлять от 5–10 до 30 %, количество бластных клеток не превышает 20 %. В трепанобиоптате костного мозга, как и у взрослых, выявляется полиморфная миелоидная гиперплазия с более или менее отчётливыми очагами скопления моноцитов. Характерными лабораторными признаками являются повышенный уровень лизоцима в сыворотке крови и гипергаммаглобулинемия (1, 6, 13, 21).

Важной функциональной характеристикой клеток-предшественниц миелопоэза при данной форме лейкоза служит способность к спонтанному образованию гранулоцитарно-макрофагальных колоний *in vitro* и их повышенная чувствительность к фактору роста GM-CSF. Проведение данных тестов рекомендуется для подтверждения диагноза лейкоза (9, 21).

Однако, согласно данным литературы, увеличение количества моноцитов в периферической крови бывает реактивным, встречается при ряде инфекционных заболеваний, вызванных внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами: вирусами (Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса), микобактериями туберкулёза, простейшими (токсоплазма, гистоплазма), грибковыми инфекциями, риккетсиозом, и т. д. Исключение перечисленных инфекционных заболеваний на основании соответствующих лабораторных исследований является непременным условием диагностики ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (1, 15, 21).

Прогноз. Течение заболевания так же разнообразно, как и у взрослых, медиана выживаемости варьирует от 5 месяцев до 4 лет. Примерно у 30 % больных в отсутствие цитостатической терапии наблюдается быстрое прогрессирование процесса с летальным исходом в течение 1 года. У других пациентов течение заболевания длительное, характеризуется спонтанными улучшениями. Эмпирически установленные критерии неблагоприятного прогноза включают: возраст старше 2 лет, тромбоцитопению $<33,0 \times 10^9$ /л, уровень фетального гемоглобина свыше 15 %. Одной из причин смерти больных является лёгочная недостаточность вследствие лейкозной инфильтрации органа. Трансформация в острый лейкоз (бластный криз) наблюдается у относительно небольшого (10–20 %) количества больных (1, 6, 13, 21).

Лечение. Единственным методом лечения, доказательно повышающим выживаемость больных ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, является трансплантация костного мозга (1, 6, 13, 21).

В качестве иллюстрации ХММЛ у ребёнка приводим следующий случай. Под нашим наблюдением находился ребёнок недельного возраста, который поступил в УЗ 3 ДГКБ 1.12.2015 г. из ЛПУ Родильный дом № 3. Возраст матери – 33 года. 15 лет назад будущей матери проводилось лечение сифилиса. Ребенок от 4-ой беременности, 3 срочных родов. 1 беременность закончилась рождением здорового ребенка (мальчик), 2-я – вакуум экстракцией, 3-я – рождением здоровой девочки. Текущая беременность осложнилась кольпитом на 12 неделе и анемией беременных. Срок гестации 284 дня. Масса при рождении 4050 гр. Длина тела 54 см. Окружность головы 37 см, окружность груди 36. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Оценка по Петруссо – 40 баллов, что свидетельствует о морфо-функциональной зрелости ребёнка. В роддоме был сделан анализ крови при рождении ребёнка: эритроциты – $5,37 \times 10^{12}$ /л, Нв – 193 г/л, тромбоциты – 182×10^9 /л, лейкоциты – 58×10^9 /л; э-13, п-12, с-27, л-17, м-31. На следующий день, 25.11.2015 г. анализ крови повторили: эритроциты – $5,28 \times 10^{12}$ /л, Нв – 187 г/л, тромбоциты – 181×10^9 /л, лейкоциты – 69×10^9 /л, э-6, п-4, с-20, л-14, м-49, бласты – 3, промиелоциты – 1.



юные 1, нормобласты – 3 %. Заключение: выраженный лейкоцитоз за счёт увеличения моноцитарного ростка и сдвиг влево нейтрофильного ростка вплоть до бластов, промиелоцитов, юных, палочкоядерных – все переходные формы. В связи с изменениями в анализе крови, а также наличием массивной крупнопятнистой синеватой сыпи на коже (см. рисунок), у ребёнка, ещё во время пребывания в роддоме были исследованы: миелограмма из двух точек, биопсия кожи с иммуногистохимией, онкомаркеры: НСЕ, АФП, b-ХГТ.

Заключение: костный мозг богат клеточными элементами, однако количество мегакариоцитов снижено (что следует считать признаком угнетения нормального кроветворения), увеличено количество моноцитов (28–34 %).

Биопсия кожи с иммуногистохимией: участок кожи, в дерме – диффузный инфильтрат из мелких клеток со складчатым ядром с единым мелким ядрышком. При ИГХ: ТОТ(-), CD 43 (+++), CD68 (+++), CD 34 (-), рах5 (-), CD3 (-), CD 1a (-), NSE (-), S 100 (-), ki 67 (high).

Заключение по результату биопсии кожи – участок кожи с наличием пролиферата с миеломоноцитарной дифференцировкой (миеломоноцитарная инфильтрация). Было также выявлено превышение показателей Альфа-фетопротеина и Нейронспецифической энолазы.

По результатам обследования был выставлен диагноз: лейкомоидная реакция по моноцитарному типу. Было решено: 1) исключить врожденный сифилис, туберкулез, ВЭБ, ЦМВ, бруцеллез, грибковые инфекции, риккетсиоз; 2) провести консультацию дерматовенеролога, детского инфекциониста, 3) повторить через месяц онкомаркеры АФП и НСЕ, 4) продолжить антибактериальную терапию (амклав).

Во время пребывания ребёнка в ЗГДКБ были исключены: хламидиоз, краснуха, TORCH-инфекции, сифилис, ВИЧ-инфекция, ДНК ВПГ 1,2 – не обнаружена, ДНК ЦМВ – не обнаружена, ДНК ВЭБ – не обнаружена. ДНК *Streptococcus pneumoniae* – не обнаружена, ДНК *Neisseria meningitidis* – не обнаружена, ДНК *Haemophilus*

influenza – не обнаружена, ДНК *Enterovirus* – не обнаружена. УЗИ брюшной полости: УЗ признаки диффузных изменений в печени, диффузно-очаговых изменений поджелудочной железы, врождённые особенности жёлчного пузыря. Линейные размеры почек выше средневозрастной нормы. УЗ признаки лимфаденопатии внутрибрюшных лимфоузлов.

Биохим. Ан крови от 16.12.2015 г.: Сыв. Ферритин – 540 нг/мл, ЛДГ – 1220 ЕД.

На фоне проводимой антибактериальной терапии была констатирована положительная динамика: отмечено снижение уровня лейкоцитов в крови с 69 до $15 \times 10^9/\text{л}$; на фоне грудного вскармливания отмечена нормальная прибавка массы тела, сыпь на коже побледнела; предполагался благоприятный исход, подтверждалось предположение, что у ребёнка – лейкомоидная реакция. Однако, 22.12.2015 г. на 4 неделе жизни, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, количество лейкоцитов в крови резко увеличилось (до $83,3 \times 10^9/\text{л}$), снизился Нв (до 112 г/л) и количество эритроцитов ($3,41 \times 10^9/\text{л}$). Снизилось количество тромбоцитов (до $140 \times 10^9/\text{л}$), увеличилось количество бластов (до 14 %). В формуле – выраженный сдвиг влево – э – 1 %, миелоциты – 4 %, юные – 3 %, сегментоядерные – 2 %, лимфоциты – 63 %, моноциты – 13 %. Консилиум пришёл к заключению, что у ребёнка – хронический миеломоноцитарный лейкоз, терминальная стадия (бластный криз), и ему показан прерывод в РНПЦДОГИ для дальнейшего лечения. В РНПЦ ДОГИ. в анализа крови – лейкоцитоз $124 \times 10^9/\text{л}$, бласты 60 %, ребёнок был госпитализирован для дальнейшего лечения с диагнозом: острый монобластный лейкоз М5 FAB. Через 2 суток в РНПЦДОГИ констатирован летальный исход.

Приводимый случай ХММЛ с исходом в ОМЛ (бластный криз) интересен в том отношении, что был выявлен у новорождённого ребёнка, что само по себе редкость. Ретроспективный анализ показал, что ещё во время пребывания в роддоме в анализах крови, помимо высокого лейкоцитоза ($69 \times 10^9/\text{л}$), тенденции к тромбоцитопении, 3 % бластов, выявлялся абсолютный моноцитоз свыше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (при рождении – $18 \times 10^9/\text{л}$, на второй день жизни – $33,8 \times 10^9/\text{л}$ и на 6 день – $18,8 \times 10^9/\text{л}$), что является одним из определяющих признаков хронического миеломоноцитарного лейкоза – ХММЛ. Вторым определяющим признаком ХММЛ являлась обнаруженная у ребёнка массивная сыпь на коже, по данным биопсии – с миеломоноцитарной инфильтрацией (1, 13, 21). И третьим определяющим признаком ХММЛ является выявление в миелограмме моноцитоза до 30 % (в нашем случае – 27, 75 % – 34 %); в то же время количество бластных клеток не превышало 20 %, что и было обнаружено при проведенном обследовании ребёнка ещё во время пребывания ребёнка в роддоме 25.11 (1, 13, 21). Обнаружение превышения показателей онкомаркеров АФП и НСЕ, а также превышение показателей ЛДГ и сывороточного ферритина также свидетельствует в пользу ХММЛ. Важность опубликования данного случая состоит в редкой встречаемости хронического миеломоноцитарного лейкоза у детей, и исключительной редкости – у новорождённых.

Литература

1. Воробьев, А. И., Бриллиант М. Д., Лукина Е. А. Хронический моноцитарный и хронический миеломоноцитарный лейкозы. В кн.: «Руководство по гематологии»; под ред. А. И. Воробьева. – М.: Изд-во «НЬЮДИАМЕД», 2003. – Т. 2. – С. 30–33.
2. Ковалёва, Л. Хронический миеломоноцитарный лейкоз – форма МДС или отдельная болезнь? // Гематология и Трансфузиология. – 1995. – № 2. – С. 22.
3. Косанова, А. К., Сабырбаева Г. А., Габбасова Э. З. и др. Морфологические особенности кроветворения у больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 1. – С. 134–135.
4. Хачатрян, Л. Е., Самочатова Е. В. Хронический миеломоноцитарный лейкоз у детей (обзор литературы) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 10–17.
5. Яворковский, Л. И. [и др.]. Миелодиспластический синдром. – Рига: Зинатне, 1992. – 166 с.
6. Arico, M., Biondi A., Pui C. N. Juvenile myelomonocytic leukemia // Blood. – 1997. – Vol. 90. – P. 479–488.
7. Bennet, J., Catovski D., Daniel M. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes // Br. J Haematol. – 1982. – Vol. 51, № 2. – P. 189–199.
8. Bearman, R. M., Ljeldsberg C. R., Panaglis G. A., et al. Chronic Monocytic Leucemia in adults // Cancer. – 1981. – Vol. 4. – P. 2239–2255.
9. Emanuel, P. D., Bates L. J., Castiberry R. P. et al. Selective hypersensitivity to GM-CSF by juvenile chronic myeloid leukemia hematopoietic progenitors. Blood. – 1991. – Vol. 77. – P. 925–929.
10. Fenaux, P., Jonet J. P., Zandecri V. et al. Chronic and subacute myelomonocytic leukemia / Brit. J. Haematol. – 1987. – Vol. 65. – P. 101–106.
11. Gluzman, D. F., Sklyarenko L. M., Zavalevich M. P. et al. Hematological malignancies in Chernobyl clean-up workers (1996–2010) // J. Hematol. Malignancies. – 2012. – № 2. – P. 43–50.
12. Harris, N. L., Jaffe E. S., Diebold J. et al. World organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: For the advisory committee meeting – Airily House, Virginia, November. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17, № 12. – P. 3835–3849.
13. Hess, J. L., Zutter M. M., Castisberry R. P. et al. Juvenile Chronic myelogenous leukemia / Amer. J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 105. – P. 238–248.
14. Iwanaga, M., Hsu W. L., Soda M. et al. Risk of myelodysplastic syndromes of people exposed to ionizing radiation a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors // J. Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29, № 4. – P. 428–434.
15. Nimeyer, C. M., Fenu S., Hasle H. et al. Differentiating juvenile myelomonocytic leukemia from infectious disease // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 365–366.
16. Oscier, D. G., Worsley A., Hamblin T. J. et al. Treatment of chronic myelomonocytic leukaemia with low dose Etoposide // Brit. J. Haematol. – 1989. – Vol. 72. – P. 468–471.
17. Ribera, J. M., Cervantes F., Rozman C. A multivariate analysis of prognostic factors in chronic myelomonocytic leukaemia according to the FAB criteria // Brit. J. Haematol. – 1987. – Vol. 65. – P. 307–311.
18. Ribera, J. M., Cervantes F., Reverter J. C. Rozman C. Acute transformation of chronic myelomonocytic leukaemia: a multivariate study of predictive factors // Europ. J. Haematol. – 1989. – Vol. 42. – P. 284–288.
19. Tefferi, A., Hoaland H. C., Themeau T. M. et al. Chronic myelomonocytic leukaemia: natural history and prognostic determinants // Mayo Clin. Proc. – 1989. – Vol. 64. – P. 1246–1254.
20. Thisima, H., Iwanaga M., Miyasaki Y. Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes // Int. J. Hematol. – 2012. – Vol. 95. – P. 232–238.
21. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. By Jaffe E. S., Harris N. L., Stain H. [et al.]. – IARC Press, Lion, 2001. – P. 49–59.
22. Worsley, A., Oscier D. G., Stevens J. et al. Prognostic feature of chronic myelomonocytic leukaemia: a modified Bourni mouth score gives the best predictions of survival // Brit. J. Haematol. – 1988. – Vol. 68. – P. 17–21.
23. Zharliganova, D., Harada H., Harada Y. et al. High Frequency of AML 1| RUNX 1 point mutations in radiation-associated myelodysplastic syndrome around Semipalatinsk nuclear test site // J. Radiat. Res. – 2008. – Vol. 49, № 5. – P. 549–555.