

Цикл лекций

**«Онкогенные формы патологии кроветворного аппарата»
(к разделу «Патофизиология крови» для внеаудиторной самостоятельной работы
студентов медицинских вузов)**

ЛЕКЦИЯ 1

**ЛЕЙКОЗЫ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ,
ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ**

Чеснокова Н.П., Жевак Т.Н., Невважай Т.А.,
Полутова Н.В., Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: polutovanat@mail.ru

Современные концепции канцерогенеза.

Стадии развития лейкозов.

Характерные синдромы

Лейкозы – это заболевания, характеризующиеся системным поражением кроветворного аппарата опухолевой природы, безудержным размножением кроветворных элементов, явлениями аплазии, метаплазии, метастазирования и возникновением очагов экстрамедуллярного кроветворения.

Классификация лейкозов базируется на морфологических, цитохимических и кариологических особенностях лейкозных клеток, а также их способности к дифференциации. В соответствии с этим все лейкозы делятся на две основные группы – острые и хронические.

До настоящего времени нет единой точки зрения относительно этиопатогенеза лейкозов, однако наибольшее число сторонников приобрела концепция опухолевого происхождения лейкозов. Впервые черты сходства у опухолей и лейкозов были отмечены русскими учеными К. Славянским и А. Щастным во второй половине XIX века.

Важнейшими аргументами опухолевого происхождения лейкозов являются следующие закономерности:

1. Существование лейкозов в сочетании с другими злокачественными заболеваниями.

2. Сходство лейкозных клеток со злокачественными клетками.

3. Однотипность некоторых биохимических изменений в тканях, имеющих место как при лейкозах, так и при злокачественных опухолях (преобладание анаэробного гликолиза, снижение окислительных процессов, нарушение нуклеопротеидного обмена и др.).

4. Снижение канцеролитических свойств сыворотки крови у больных лейкозами и злокачественными новообразованиями.

5. Возможность в эксперименте вызвать развитие лейкоза канцерогенными веществами.

Установлена роль в возникновении лейкоза ряда причинных факторов – онкогенных вирусов, ионизирующей радиации, химических канцерогенов, генетических аномалий.

В настоящее время известно около ста blastomогенных вирусов, которые подразделяются на две большие группы: РНК-содержащие вирусы и ДНК-содержащие вирусы. РНК-вирусы обладают способностью размножаться в цитоплазме клеток, ДНК-вирусы размножаются и в цитоплазме, и в ядрах клеток.

При внедрении ДНК-содержащих вирусов в организм человека или животного происходит интеграция собственной ДНК клетки с вирусной, что приводит к нарушению синтеза белков, играющих важную роль в метаболизме клетки, особенно белков-ферментов и веществ, играющих роль репрессоров-регуляторов клеточного деления.

Влияние РНК-содержащих вирусов на наследственность клетки стало понятным после открытия фермента – обратной транскриптазы, с помощью которой на матрице РНК синтезируется комплементарная ей ДНК, встраивающаяся в геном клетки и изменяющая ее наследственность.

В 1969 г. Р. Хюбнер и Д. Тодаро предложили теорию онкогенов, согласно которой в клетках человека и животных уже имеется геном онкогенного вируса, но этот участок ДНК заблокирован и не проявляет своей активности. При воздействии любых канцерогенов эта неактивная ДНК начинает функционировать как часть генома клетки, вызывая преобразование нормальной клетки в раковую.

Существуют многочисленные подтверждения индуцирующего влияния ионизирующей радиации на развитие разнообразных опухолей и гемабластозов. Последствия атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки, аварии на атомных станциях проявляются существенным увеличением заболеваемости лейкозом и другими злокачественными опухолями у лиц всех возрастных групп.

При самых разнообразных формах лейкозов доказана возможность прямого участия радиационного повреждения хромосом в развитии опухоли, так как клетки, составляющие субстрат опухоли, имеют специфические радиационные повреждения – кольцевую хромосому.

Химические канцерогены – это обширная группа веществ, которые по своей химической природе подразделяются на органические и неорганические. К наиболее активным органическим канцерогенам относятся полициклические ароматические углеводороды – 3,4-бензпирен, 20-метилхолантрен. Они широко распространены в среде обитания человека, так как содержатся в выхлопных газах, в дыме и смоле таба-

ка, пережаренном масле, в копченых продуктах, а также в асфальтированных покрытиях дорог. К неорганическим канцерогенным веществам относятся: хром, никель, свинец, кадмий и др.

В последнее время было установлено, что препараты цитостатического действия (лейкеран, азатиоприн, метотрексат, циклофосфан и др.) способны индуцировать развитие острого миелобластного лейкоза и эритромиелоза. Описаны случаи развития острого лейкоза у больных, применявших не только цитостатики, но и такие препараты, как левомецитин, бутадиион.

Этиологическую роль в развитии лейкоза играют генетические особенности кроветворения. Отмечено, что различные формы острых и хронических лейкозов нередко встречаются у лиц с наследственными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями и нестабильностью генотипа.

В семьях с наследственными хромосомными дефектами, такими как трисомия по 21-й паре хромосом (синдром Дауна), нерасхождение половых хромосом (синдром Клайнфельтера, синдром Тернера), спонтанные разрывы хромосом (синдром Блума, синдром Фанкони и др.), отмечено заметное учащение случаев острого миелобластного лейкоза, хронического миелолейкоза и острого эритромиелоза.

Лейкозы, развивающиеся в течение первых трех месяцев жизни, на фоне хромосомных мутаций генома ребенка, относят к категории врожденных лейкозов. Как полагают, возникновение врожденного лейкоза может быть обусловлено трансплацентарной передачей онкогенных вирусов от матери, воздействием рентгеновских лучей или других мутагенов, бактериальной или химической природы в период внутриутробного развития.

Различные лейкозы, развивающиеся у людей с генетическими заболеваниями с хромосомными дефектами, отличаются неблагоприятным течением – быстротой опухолевой прогрессии и отсутствием эффективности терапии.

Анализ этиологических факторов лейкозогенеза показывает, что возникновение каждого случая лейкоза может быть обусловлено или преимущественно внешними факторами, или эндогенной предрасположенностью, или комбинацией тех или других воздействий, индуцирующих канцерогенез. Последний, независимо от локализации патологии, характеризуется общими закономерностями развития.

Касаясь общих закономерностей развития онкологических заболеваний, в том числе и гемобластозов, следует отметить, что согласно современному концепциям опухолевого роста, канцерогенез – это многоступенчатый процесс накопления изменений в геноме клеток, приводящий к появлению «асоциальных клеток». Малигнизированные клетки характеризуется, как известно, морфологическим, функциональ-

ным, биохимическим атипизмом, автономным ростом, «ускользанием» от гуморальных и нервных влияний.

Касаясь стадий канцерогенеза, необходимо отметить ряд последовательных этапов развития неоплазии, в частности, стадию инициации, стадию размножения опухолевых клеток, или промоции, стадию опухолевой прогрессии.

Стадия инициации характеризуется онкогенной трансформацией клеток под влиянием экзогенных или эндогенных факторов. В то же время возможен и эпигеномный механизм воздействия канцерогенов.

Как известно, многие химические канцерогены, а также воздействие физических и биологических факторов на организм могут вызывать мутации ДНК, провоцирующие экспрессию протоонкогенов или депрессию (утрату) антионкогенов.

При эпигеномном характере действия канцерогенов экспрессия онкогенов возникает в связи с нарушением регуляции клеточного роста без повреждения самого генетического материала. При эпигенетическом коканцерогенном эффекте патогенных факторов возникает инактивация белков – продуктов антионкогенов или активация пострецепторных ростовых факторов. Такое воздействие, как правило, не вызывает развития опухоли, но усиливает ростовые эффекты других факторов, способствуя пролиферации мутантных клеток и формированию неоплазии.

Эффект канцерогенов-мутагенов называется иницирующим, а коканцерогенов – активирующим.

Прямой генотоксический эффект канцерогенов возникает в процессе алкилирования, делеции, транслокации, амплификации генов. Если мутация затрагивает гены, регулирующие клеточное размножение, клетка становится иницированной, то есть потенциально способной к неограниченному делению, но требующей для фенотипического проявления этого свойства дополнительных воздействий.

Существует множество химических соединений, так называемых промоторов, хроническое воздействие которых на иницированные клетки приводит к развитию второй стадии канцерогенеза – промоции, то есть интенсивному размножению малигнизированных клеток и формированию опухоли.

В механизмах развития промоции важная роль отводится нарушениям взаимодействия онкогенов и антионкогенов, что приводит к синтезу онкобелков в увеличенном количестве или в качественно измененном составе. Активация протоонкогенов может происходить в результате точковых мутаций в самом протоонкогене, транслокации протоонкогена или его амплификации.

В патогенезе неоплазии, в частности, стадии промоции, важная роль отводится ограничению синтеза белков-супрессоров пролиферации,

в связи с подавлением активности генов p53, pRb, индукторов апоптоза, ДНК-репарирующих ферментов, а также гиперэкспрессии Мус, Ras.

Заключительной фазой канцерогенеза является стадия опухолевой прогрессии. Понятие об опухолевой прогрессии введено L. Foulds (1948). Последняя характеризуется не только количественным увеличением опухолевых клеток, но и необратимыми качественными изменениями свойств неопластических клеток.

В процессе опухолевой прогрессии происходит смена доминирующего вначале субклона онкогенно-трансформированных клеток на генетически устойчивые клоны к гуморальному, нервному влиянию, иммунным и лекарственным воздействиям.

Автономия злокачественных клеток обеспечивается за счет нескольких процессов:

1) секреции малигнизированной клеткой митогенов, вызывающих аутокринную стимуляцию пролиферации клеток, в частности, фактора роста опухолей- α , тромбоцитарного фактора роста и β -фактора роста опухоли;

2) количественных и качественных изменений рецепторов к факторам роста, что приводит к снижению или повышению чувствительности опухолевых клеток к действию физиологических регуляторов роста клеток;

3) нарушения передачи сигнала к клеточно-му росту на пострецепторном уровне;

4) экспрессии онкогенами транскрипционных факторов.

«Ускользание» опухоли от иммунного ответа обеспечивается за счет индукции синтеза блокирующих антител, выделения иммуносупрессорных цитокинов.

Многостадийность канцерогенеза предполагает возникновение последовательных мутаций в значительном количестве доминантных или рецессивных онкогенов или развитие ко-канцерогенного (синканцерогенного) эффекта под влиянием различных иницирующих факторов – канцерогенов физической, химической, биологической природы.

Касаясь общих закономерностей развития лейкозов следует отметить, что для всех разновидностей лейкозов характерен ряд признаков:

1. Системность поражения в силу раннего метастазирования опухолевых клеток в органы кроветворения.

2. Особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь, нормального гомолога опухолевых клеток.

3. Закономерна смена дифференцированных клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфоцитомах, бластными, определяющими развитие бластного лейкоза.

4. Все лейкозные клетки представляют собой клон – потомство одной мутированной клетки и несут все ее признаки (лейкозный клон).

5. Всем лейкозным клеткам свойственна опухолевая прогрессия, возникающая в результате повышенной изменчивости их генетического аппарата и приводящая к развитию поликлоновости и отбору наиболее автономных субклонов.

Список литературы

1. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: Изд-во БИНОМ, 2008. – 240 с.
2. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. и др. Под ред. О.А. Рукавицына. – Изд-во СПб.: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
3. Гематологический атлас. С.А. Луговская, М.Е. Почтарь. 3-е издание. – Москва – Тверь. ООО «Изд-во Трианда», 2011. – 368 с.
4. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов // А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – Т. 3. – 507 с.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
6. Патологическая физиология / Под ред. В.В. Морисона, Н.П. Чесноковой. – Саратов, 2009. – 679 с.
7. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева (4 изд.). – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
8. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
9. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЕОТАР. – Медиа, 2010. – 752 с.
10. Abbas A.K. Diseases of immunity / Robbins and Cotran pathologic basis of disease. – 7th ed. / Editet by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. – Philadelphia, Pennsylvania. – Elsevier, 2005. – P. 193–267.

ЛЕКЦИЯ 2

ОСТРЫЕ МИЕЛО- И ЛИМФОЛЕЙКОЗЫ: ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ, СТАДИИ РАЗВИТИЯ. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Жевак Т.Н.,
Полутова Н.В., Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: polutovanat@mail.ru

Различают острые и хронические лейкозы, в основе которых лежат мутации недифференцированных клеток-предшественниц. Однако характер мутации различен при указанных формах патологии. При острых лейкозах мутации незрелых гемопоэтических клеток обуславливают блокаду процессов дифференцировки, что приводит к быстрой замене нормальных элементов костного мозга незрелыми бластами.

При хронических лейкозах дифференцировка гемопоэтических клеток до зрелых элементов сохранена, но значительно затруднена.

К группе острых лейкозов относят острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). При острых лейкозах бластные клетки быстро вытесняют нормальные элементы костного мозга, что ведет к развитию панцитопении: эритропении, тромбоцитопении, нейтропении.