

в связи с подавлением активности генов p53, pRb, индукторов апоптоза, ДНК-репарирующих ферментов, а также гиперэкспрессии Muc, 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- $\alpha$ , тромбоцитарного фактора роста и  $\beta$ -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 клеточному 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 иницилирующих 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., Моршкова 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. – 7<sup>th</sup> 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.

Острый миелобластный лейкоз включает группу болезней, характеризующуюся пролиферацией злокачественных клеток миелоидного ряда – потомков общей миелоидной стволовой клетки: миелобластов, промиелоцитов, монобластов, эритробластов, мегакариобластов.

В настоящее время используют франко-американско-британскую (FAB) классификацию ОМЛ. Последняя включает следующие варианты заболевания:

М0: Острый недифференцированный лейкоз

М1: Острый миелобластный лейкоз без дифференцировки

М2: Острый миелолейкоз с формированием ряда гранул в цитоплазме

М3: Острый промиелобластный лейкоз (промиелоцитарный)

М4: Острый миеломоноцитарный лейкоз (миеломонобластный)

М5: Острый моноцитарный лейкоз (монобластный)

М6: Эритролейкоз

М7: Мегакариобластный лейкоз

Нет четких представлений относительно этиологии и патогенеза ОМЛ. Однако достоверным лейкозогенным фактором является ионизирующая радиация. Среди факторов риска развития ОМЛ выделяют воздействие ряда химиотерпевтических агентов, таких как алкилирующие вещества, ингибиторы моноизомеразы 11, а также наличие в анамнезе истинной полицитемии, миелоидной метаплазии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, миелодисплазии.

Развитие ОМЛ ассоциировано с определенными хромосомными аномалиями. Так, при остром промиелоцитарном лейкозе (М3) всегда обнаруживают транслокацию – t(15:17). Делеция длинного плеча хромосом 5 и 7 – маркеры неблагоприятного прогноза для М3.

При М0, М1, М2 хромосомные мутации также носят характер транслокации (t 8:21), при М4 и М5 лейкозах отмечена inv 16. Хромосомные мутации при ОМЛ обуславливают и изменение иммунофенотипа. Так, при ОМЛ М1, М2, М3, М4, М5, М6, М7 отмечена экспрессия CD<sub>13</sub>, CD<sub>33</sub>.

При ОМЛ-М0 дополнительно экспрессируются CD<sub>34</sub>; при М4, М5 экспрессируются CD<sub>11b</sub>, CD<sub>14</sub>.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) может быть пре-В и Т-клеточного типов.

Примерно у 70% пациентов с ОЛЛ выявляют лимфобласты пре-В-клеточного типа, которые экспрессируют ранний В-клеточный антиген (CD<sub>19</sub>) и имеют мутации генов иммуноглобулинов.

У 30% пациентов с ОЛЛ онкогенной трансформации подвергаются Т-лимфобласты, у которых обнаруживаются ранние антигены Т-клеток (CD<sub>5</sub>, CD<sub>8</sub>) и аномальные гены Т-клеточного рецептора.

В соответствии с ФАБ-классификацией (1976) выделяют три морфологических варианта ОЛЛ:

L<sub>1</sub>-вариант – ОЛЛ с микроформами бластов (пре В-клеточный тип)

L<sub>2</sub>-вариант – ОЛЛ с гетерогенными бластами (Т-клеточный тип)

L<sub>3</sub>-вариант – ОЛЛ с беркитоподобными бластами (В-клеточный тип)

С ОЛЛ ассоциирована хромосомная аномалия (t 9:22), известная как филадельфийская хромосома, свойственная для хронического миелолейкоза. Для филадельфийской хромосомы характерна транслокация гена abl из хромосомы 9 в точку разрыва (bcr) хромосомы 22. В результате комбинации bcr-abl синтезируются аномальная протеинкиназа p210 или p190. Причем, тип p210 характерен для хронического миелолейкоза, а тип p190 отмечен при ОЛЛ. Такие аномалии бластов имеет место у 5% детей больных ОЛЛ, и у 30% взрослых с аналогичной патологией. Наличие подобной хромосомной мутации при ОЛЛ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания.

Основные проявления ОЛЛ, как и ОМЛ, это развитие панцитопении: эритропении, тромбоцитопении, нейтропении.

Отмечены лейкемические, алейкемические и лейкопенические формы лейкоза. Неспецифические симптомы: бледность, усталость, тахикардия, тахипное, вторичные по отношению к анемии.

У детей с ОЛЛ, чьи бластные клетки не содержат филадельфийской хромосомы, при проведении адекватной комплексной терапии полная ремиссия достигается в 90–95%

Для взрослых людей больных ОЛЛ терапия, проводимая у детей, не эффективна требуется значительно более интенсивное лечение. При этом только у 35–50% пациентов отмечено излечение. Взрослые больные с Т-клеточным ОЛЛ имеют несколько лучший прогноз, чем при В-клеточном ОЛЛ.

В зависимости от количества лейкоцитов в периферической крови различают следующие формы лейкозов:

- лейкемические – количество лейкоцитов больше 50 000 в 1 мкл крови;
- сублейкемические – количество лейкоцитов от 10 до 50 000 в 1 мкл;
- алейкемические – количество лейкоцитов в 1 мкл соответствует норме;
- лейкопенические – количество лейкоцитов менее 5 000 в 1 мкл.

Под алейкемическим понимают такую форму лейкоза, которая характеризуется низким или нормальным содержанием лейкоцитов в периферической крови и отсутствием сдвига в лейкограмме до незрелых патологических клеток, в то время как в костном мозге имеются клеточные изменения, типичные для лейкоза.

В течении острых лейкозов выделяют следующие стадии:

1. Начальная стадия, характеризующаяся значительным полиморфизмом клинических

симптомов. Со стороны красной крови существенных изменений не отмечается, реже встречается анемия. Со стороны белой крови могут наблюдаться лейкопения или лейкоцитоз; небольшой процент незрелых форм в лейкограмме, а в некоторых случаях – тенденция к снижению числа тромбоцитов.

Более важное диагностическое значение на ранних этапах развития лейкоза имеет исследование костномозгового пунктата, так как в нем обнаруживается повышенное содержание бластных клеток.

2. Период полного развития лейкоза характеризуется угнетением нормального кроветворения, высоким бластозом костного мозга и появлением в периферической крови незрелых патологических форм.

3. После острого периода болезни может наступить полная или неполная ремиссия. Полная ремиссия на протяжении 5 лет и более расценивается как выздоровление. В большинстве случаев острого лейкоза после ремиссии следует рецидив заболевания. Каждый последующий рецидив прогностически более тяжел, чем предыдущий, и требует новой комбинации цитостатических средств.

4. Терминальный период острого лейкоза характеризуется полным угнетением нормальных ростков кроветворения: нарастает гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения. На первый план выступают симптомы, связанные с глубокими, необратимыми изменениями в жизненно важных органах, с утратой иммунологических свойств организма. Применение различных комбинаций цитостатиков на терминальной стадии болезни малоэффективно.

Опухолевый клон вытесняет нормальные клетки кроветворения, что приводит к анемии, тромбоцитопении, гранулоцитопении. Это проявляется рядом синдромов, которые, как правило, сочетаются, но возможны и моносиндромные манифестации заболевания. Для острых лейкозов характерны следующие **синдромы**:

**1. Анемический синдром** связан с угнетением эритроцитарного роста или геморрагиями, проявляется общей слабостью, тахикардией, одышкой.

**2. Геморрагический синдром, или ДВС-синдром**, обусловленные тромбоцитопенией. Последние проявляются кровотечениями по гематомному или петехиальному типу в кожу, слизистые оболочки, а также носовыми кровотечениями, желудочно-кишечными и легочными кровотечениями и кровоизлияниями в головной мозг.

**3. Синдром инфекционных осложнений** проявляется в виде пневмоний, тонзиллитов, стоматитов, пиелонефритов, обусловленных развитием иммунодефицитного состояния.

**4. Синдром опухолевой интоксикации**, проявляющийся развитием лейкоцитоза, лихорадки, цитолиза.

**5. Лейкемическая инфильтрация внутренних органов и тканей** приводит к нарушению их структур и функции.

**6. Гиперлейкоцитоз** ( $> 100-300 \times 10^9/l$ ) приводит к лейкостазу, нарушению микроциркуляции в ЦНС, в органах зрения.

Основные проявления ОЛЛ, как и ОМЛ, развитие панцитопении: эритропении, тромбоцитопении, нейтропении. Отмечены лейкемические, алейкемические и лейкопенические формы лейкоза. Неспецифические симптомы: бледность, усталость, тахикардия, тахипноэ, вторичные по отношению к анемии.

У детей с ОЛЛ, чьи бластные клетки не содержат филадельфийской хромосомы, при проведении адекватной комплексной терапии полная ремиссия достигается в 90-95% случаев.

Для взрослых людей больных ОЛЛ терапия проводимая у детей не эффективна требуется значительно более интенсивное лечение. При этом только у 35-50% пациентов отмечено излечение. Взрослые больные с Т-клеточным ОЛЛ имеют несколько лучший прогноз, чем при В-клеточном ОЛЛ.

#### **Особенности развития и течения лейкозов у детей**

Лейкозы у детей составляют значительную часть злокачественных новообразований. Наиболее часто в детском возрасте встречаются острые лейкозы, хронические – очень редко.

Среди острых лейкозов наиболее распространенной формой является острый лимфобластный лейкоз (85% всех острых лейкозов). Менее распространены следующие формы острых лейкозов у детей – миелобластные, промиелоцитарные, миеломонобластные, монобластные и другие формы.

Цитологические варианты лейкозов у детей, а также стадийность их развития идентичны соответствующим формам патологии у взрослых людей.

Характерной особенностью развернутого периода болезни острого лейкоза у детей, независимо от цитологического варианта лейкоза, является боль в костях. Наиболее часто поражаются трубчатые кости, особенно бедренная и большеберцовая.

К ранним проявлениям острого лейкоза у детей относится увеличение всех групп лимфоузлов – шейных, подчелюстных, подмышечных, паховых и др., иногда развивается симптомокомплекс Микулича – появление лейкозной инфильтрации в ткани слюнных и слезных желез.

Особенностью острых лейкозов у детей является некротическое поражение кожи и слизистых оболочек, обусловленное их лейкозной инфильтрацией и последующим присоединением инфекции. Одновременно лейкозная инфильтрация обнаруживается в сердечной мышце, легких, кишечнике.

Как отмечается в последнее время, на фоне острых лейкозов у детей значительно возросла частота поражения лейкозными клетками мозговых оболочек, вещества мозга, корешков периферических нервов (частота нейролейкемии у детей достигает 78–83%). Метастазирование в центральную нервную систему отмечается уже на самых ранних этапах болезни, особенно у детей моложе 15 лет.

В начальном периоде заболевания количество бластов в костном мозге достигает 20–30% при сохранности эритронормобластического и мегакариоцитарного ростков. Количество лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в периферической крови может быть не изменено или умеренно уменьшено.

В развернутой стадии заболевания бластные клетки в костномозговом пунктате достигают 70–100% на фоне значительного снижения эритронормобластов, мегакариобластов и клеток гранулоцитарного ряда. Одновременно в периферической крови обнаруживается высокий процент бластных форм (до 90–100%), количество лейкоцитов варьирует от низких цифр (лейкопеническая форма острого лейкоза) и до высоких цифр – 20 000–100 000 в 1 мкл (сублейкемическая и лейкоемическая формы острых лейкозов). Отмечаются различной степени выраженности анемия и тромбоцитопения, с которыми связаны проявления анемического и геморрагического синдромов.

Хронические лейкозы в детском возрасте встречаются крайне редко. Так, частота хронического миелолейкоза у детей составляет 1,5–3% всех хронических лейкозов и протекает у детей моложе 3 лет в инфантильной форме, а после 5 лет преобладает ювенильная форма хронического миелолейкоза. Инфантильная форма лейкоза характеризуется анемией, тромбоцитопенией, увеличением миелобластов в крови и отсутствием филадельфийской хромосомы. Характерной особенностью этого лейкоза является значительное повышение содержания фетального гемоглобина в эритроцитах (уровень фетального гемоглобина может достигать 100% при норме менее 2%).

Ювенильная форма лейкоза у детей протекает также, как и у взрослых, и характеризуется наличием филадельфийской хромосомы в миелоидных клетках.

Острые лейкозы быстро развиваются и без лечения приводят к гибели больного, как правило, в течение 1–3 месяцев, что связано с высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток, быстрым нарастанием опухолевой массы и развитием осложнений.

Среди этиологических факторов острых лейкозов отмечена роль ионизирующей радиации, используемой, в том числе и для лечебных целей. Использование цитостатиков (циклофосфамида, хлорамбуцила, мelfолана, мустарге-

на) увеличивает в сотни раз частоту развития лейкозов среди этого контингента больных.

Острые лейкозы могут возникнуть на фоне длительной химиотерапии лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, хронического лимфолейкоза, множественной миеломы. В ряде случаев развитие острого лейкоза связывают с наличием генетических аномалий (болезнь Дауна), вирусных инфекций.

#### Список литературы

1. Аллергология и иммунология, клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хайтова. – М.: М-Студио, 2008. – 248 с.
2. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Моршаркова 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. Жаворонок Т.В. Участие системы глотатиона в поддержании функционального состояния нейтрофилов при остром воспалении // Бюллетень сибир. медицины. – 2010. – № 5. – С. 28–32.
5. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов // А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – Т. 3. – 507 с.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
7. Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 4. – С. 23–32.
8. Патологическая физиология / Под ред. В.В. Морисона, Н.П. Чесноковой. – Саратов, 2009. – 679 с.
9. Литвицкий П.Ф. Патифизиология: учебник. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 496 с.
10. Патифизиология: учебник / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 848 с.
11. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева (4 изд.). – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
12. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
13. Шиффман Ф. Дж. Патифизиология крови / Пер. с англ. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2009. – 448 с.
14. Abbas A.K. Diseases of immunity / Robbins and Cotran pathologic basis of disease. – 7<sup>th</sup> ed. / Editet by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. – Philadelphia, Pennsylvania. – Elsevier, 2005. – P. 193–267.
15. Behkendi J.H., Ruiz A., Zahner H., Taubert A., Hermosilla C. Neutrophil extracellular trap formation as innate immune reactions against the apicomplexan parasite *Eimeria bovis* // Veterinary Immunology and Immunopathology. – 2010. – V. 133 (1). – P. 1–8.

### ЛЕКЦИЯ 3 ЛЕЙКОЗЫ: ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

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

**Острый миелобластный и миеломоно-  
бластный лейкозы.** Эти два лейкоза имеют  
лишь гистохимические различия, в то время