а также увеличивается количество бластных клеток в периферической крови.

Список литературы

1. 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.

2. Гематологический атлас. С.А. Луговская, М.Е. Почтарь. 3–е издание. – Москва – Тверь. ООО «Изд–во Триада», 2011. – 368 с.

Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

3. Клиническая аллергология и иммунология / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М., 2009.

4. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. проф. М.А. Волковой (2-е изд.). – М.: ОАО Изд-во Медицина, 2007. – 1120 с.

5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: учебник. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 496 с.

6. Нормальная физиология: учебник [Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов и др.] / Под ред. проф. В.М. Смирнова. – 3-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.

7. Патологическая физиология / Под ред. В.В. Морисона, Н.П. Чесноковой. – Саратов, 2009. – 679 с.

8. Патофизиология: учебник / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 848 с.

9. Патофизиология: учебник / И.А. Воложин [и др.] / под ред. И.А. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – Т. 2 – 256 с.

10. Патологическая физиология: учебник / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атаман [и др.] / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс – информ, 2008. – 644 с.

11. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева (4 изд.). – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.

12. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови / Пер. с англ. – М.: Изд–во «БИНОМ», 2009. – 448 с.

13. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЕОТАР. – Медиа, 2010. – 752 с.

14. Behkendt 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 4
МИЕЛО- И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МИЕЛО- И ЛИМФОЛЕЙКОЗОВ

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

Миелопролиферативные заболевания включают истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, миелоидную метаплазию и хронический миелолейкоз (ХМЛ). При указанных формах патологии, наряду с интенсивной репликацией клеток-предшественников, сохраняется и их дифференцировка. В связи с этим вначале развития миелопролиферативных заболеваний не возникает цитопении (эритропении, тромбоцитопении, нейтропении).

В соответствии с местом первичного возникновения онкогенной трансформации клеток лимфопролиферативные заболевания делятся на две группы: хронические лимфоидные лейкозы и злокачественные лимфомы, имеющие первоначально внекостномозговую локализацию (лимфатические узлы, селезенка, кожа, лимфоидная ткань слизистой желудка), что отличает их от лейкозов. При лейкозах опухолевый процесс первично развивается в структурах костного мозга.

Хронический миелолейкоз – это опухоль, возникающая из клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм. Опухолевым процессом поражаются грануло-, моно-, тромбо- и эритроцитарный ростки. Однако безграничный рост в развернутой стадии, как правило, касается только одного ростка – гранулоцитарного.

В 90–97% случаев хронического миелолейкоза отмечается появление филадельфийской хромосомы (Ph) почти во всех клетках костного мозга – гранулоцитах, моноцитах, эритрокариоцитах, мегакариоцитах. В лимфоцитах ее нет.

Ph-хромосома была найдена в 1960 году в Филадельфии. У больных с хроническим миелолейкозом обнаруживалось специфическое хромосомное нарушение – делеция части длинного плеча у одной из хромосом 21–22-й пары. В такой хромосоме отсутствует приблизительно 40% генетического материала. Позже было обнаружено, что делетированный участок хромосомы транслоцирован на длинное плечо хромосомы 9. Транслокация может быть и на другие хромосомы.

В настоящее время стало очевидно, что транслокационный вариант мутации, приводящий к появлению филадельфийской хромосомы включает и транслокацию части генетического материала с 9-й хромосомы на 21–22-ю пары хромосом, что приводит к возникновению реципрокной (взаимной) транслокации (9;22) (q34; q11). При этом формируется химерный (слитный) ген BCR-ALB, кодирующий белок p210 с тирозинкиназной активностью.

Заболевание проходит две стадии: доброкачественную (моноклоновую) и злокачественную, терминальную (поликлоновую). Картина крови характеризуется лейкоцитозом со сдвигом до миелоцитов, промиелоцитов и единичных бластов. Кроме омоложения состава гранулоцитов, может быть увеличен процент базофилов или эозинофилов, реже тех и других одновременно (так называемая базофильно-эозинофильная ассоциация).

Красная кровь в моноклоновой стадии болезни существенно не меняется, количество тромбоцитов чаще нормальное. В 20–30% случаев с самого начала заболевания отмечается тромбоцитоз.

Важнейшим признаком терминальной стадии хронического миелолейкоза является резкое увеличение процента бластных клеток в костном мозге и периферической крови, так

называемый бластный криз. Одновременно отмечаются выраженная гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия.

В последние десятилетия выделена прогрессирующая (acselerated) фаза ХМЛ, когда течение заболевания преобретает злокачественный характер. Прогрессирование заболевания может наступить в любой момент, чаще после 3-х лет стабильно текущей формы заболевания. Диагностическими признаками фазы акселерации ХМЛ являются следующие:

1. Миелобласты 10–19% в крови и/или в костном мозге от всех ядерных клеток
2. Базофилия более 20%
3. Тромбоцитопения менее 100×10^9/л или тромбоцитоз более 1000×10^9/л, не поддающийся терапии
4. Увеличение размера селезенки и лейкоцитоз не поддающийся лечению
5. Дополнительная хромосомная аномалия
6. Возрастающее количество бластов в крови более 15%
7. Наличие экстрамедулярных очагов кроветворения с пролиферацией бластных клеток

Хронический лимфолейкоз

В классификации ВОЗ – онкологическое заболевание лимфоидной ткани, характеризующееся клональной пролиферацией и накоплением длительно-живущих неопластических лимфоцитов (преимущественно СД5+ В клеток) в периферической крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, а затем практически во всех внутренних органах и тканях (сердце, легкие, почки, ЖКТ).

Хронический лимфолейкоз – лимфома из малых лимфоцитов, характеризующийся клональной пролиферацией и накоплением предшественников CD+ В-лимфоцитов в периферической крови, костном мозге, лимфатических узлах, почке, а затем во многих других органах и тканях. ХЛЛ – или более частый вид лейкоза, составляет около 25–30% от всех видов лейкозов.

Значительную часть клеток при хроническом лимфолейкозе составляют В-лимфоциты (80–98%), но известны и формы болезни с Т-лимфоцитарной пролиферацией.

Этиология ХЛЛ не установлена, в патогенезе важная роль отводится нарушению апоптоза малигнизированных клеток. Факторами пролиферации малигнизированных клеток лимфоидной ткани при ХЛЛ являются такие цитокины, как TNF-α, IL-8, IL-2. Причем, повышение уровня IL-8, усиление экспрессии CD38 – плохие прогностические признаки при В-ХЛЛ.

Специфических хромосомных аномалий при ХЛЛ не выявлено, тем не менее почти у 50% больных выявляют хромосомные мутации в виде делеции 13q14, у 20% отмечают делеции 11q22-q23, у 15% – трисомия 12 и др.

ХЛЛ – болезнь представителей белой расы, преимущественно западного полушария, составляет около 25–30% всех лейкозов. В восточном полушарии ХЛЛ встречается примерно у 5% населения.

ХЛЛ – болезнь пациентов преимущественно пожилого возраста, лишь у 10–15% наличие заболевания диагностируется в возрасте до 50 лет, причем чаще болеют мужчины.

95% всех случаев ХЛЛ в США и Европе приходится на В-клеточный фенотип.

Установлена определенная роль наследственного фактора в развитии патологии, в то же время очевидно, что воздействие таких факторов внешней среды, как ионизирующая радиация, канцерогенов химической природы, лекарственных препаратов не играет роли инициирующих патогенов в развитии ХЛЛ.

В основе развития ХЛЛ лежит нарушение апоптоза малигнизированных клеток и накопление их преимущественно в G0 – фазе клеточного цикла. В связи с дисбалансом соотношения основных про- и антиапоптотических белков семейства гена bcl2, таких как BAX и BAK (индуцирующих апоптоз), а также BAD, BIK, HBK (антиапоптотических ингибиторов).

Установлено, что продуцируемые модифицированными при ХЛЛ клетками цитокины (TNF-α, IL-8, IL-2) обеспечивают аутокринную и паракринную стимуляции и резистентности малигнизированных лимфоидных клеток.

В настоящее время очевидно наличие 2-х генетических вариантов ХЛЛ в зависимости от происхождения В-клеток, отличающихся по мутационному статусу генов вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (Vн-генов).

Выделяют: 1) первый вариант ХЛЛ – из нативных В-клеток, не прошедших этап мутации Vн-генов в герминальном центре размножения и 2) второй вариант ХЛЛ, возникающий из В-клеток памяти, подвергшихся соматической мутации Vн- генов.

Первый вариант формирования В-ХЛЛ из нативных клеток имеет плохой прогноз, особенно с экспрессией CD38 и характерными цитогенетическими аномалиями, при этом медиана выживаемости составляет 8 лет.

Медиана выживаемости при втором варианте ХЛЛ составляет около 25 лет. Плохим прогностическим признаком при ХЛЛ первого типа является экспрессия молекул ZAP-70. Около 40–60% больных ХЛЛ диагностируется в связи с развитием лимфоаденомы и высоким лимфоцитозом. Манифестацией вовлечения костного мозга в патологию являются анемия, тромбоцитопения. Возможна инфильтрация лейкозными клетками различных органов и тканей.

Течение ХЛЛ часто осложняется аутоиммунными расстройствами, активацией инфекций, развитием вторичных опухолей.Гематологическими признаками ХЛЛ являются развитие лейкоцитоза, резкое возрастание уровня малых

зрелых лимфоцитов (до 95%), выявление теней Гумпрехта (разрушенных лимфоцитов), наличие характерного иммунофенотипа лимфоидных клеток (CD19 , CD20 , CD23 ,CD5).У 7-20% больных ХЛЛ отсутствует экспрессия CD5.

Медиана выживаемости у CD5 + пациентов с ХЛЛ значительно выше, чем у CD5- больных и составляет 97,2.

В зависимости от характера клинического течения ХЛЛ выделяют три основных варианта:

- медленно-текущий ХЛЛ (индолентный)
- прогрессирующий ХЛЛ
- ХЛЛ с трансформацией в крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера) или пролимфоцитарный лейкоз.

Медленно-текущий вариант характеризуется стабильным течением с длительным сохранением стадии 0 (1), отсутствием инфекционных осложнений, отсутствием протеина ZAP-70. У 50–70% больных этой группы обнаруживаются признаки соматических гипермутаций Vн-генов лейкемических В-клеток. При цитогенетическом анализе часто выявляется делеция 13q14, свидетельствующая о положительном прогнозе заболевания.

Картина периферической крови характеризуется лимфоцитозом, который на ранних этапах заболевания выражен умеренно, а на развернутой и терминальных стадиях болезни достигает высоких цифр (80–90% лимфоцитов). Количество эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови долгое время остается в пределах нормы или незначительно снижается. Развернутая и терминальная стадии лимфолейкоза характеризуются анемией и тромбоцитопенией, которые обусловлены аутоиммунным процессом – появлением антител к созревающим клеткам костного мозга или к зрелым элементам крови и костного мозга. Иногда в периферической крови появляется большое количество пролимфоцитов и на этом основании выделяют пролимфоцитарную форму хронического лимфолейкоза.

Прогрессирующее течение ХЛЛ характеризуется быстрой сменой стадий заболевания по K.Rai (1975), гиперлимфоцитозом и диффузной инфильтрацией костного мозга, прогрессирующей лимфоаденопатией, гепато- и спленомегалией, аутоинтоксикацией, гипогаммаглобулинемией, активацией инфекций. Характерно развитие аутоиммунной анемии и тромбоцитопении.

При этой патологии, как правило, отсутствуют мутации Vн-генов иммуноглобулинов на фоне высокой экспрессии ZAP-70.

Плохими прогностическими признаками являются мутации типа делеции 11q22-q23, трисомия 12, дисфункция p 53.

Хронический ВЛЛ с трансформацией – синдром Рихтера имеет более злокачественное течение, включает трансформацию ХЛЛ -лимфомы из малых лимфоцитов в различные формы патологии: диффузную крупноклеточную лимфому, пролимфоцитарный лейкоз, лимфому Ходжкина или острый лимфолейкоз.

Крупные клетки при синдроме Рихтера свидетельствуют о появлении нового злокачественного клона лимфоцитов. Крупноклеточная лимфома встречается у 2–5% пациентов, сопровождается клиническими признаками генерализации заболевания.

Развитие пролимфоцитарного ХЛЛ из зрелых клеток отмечают в 5–8% наблюдений, характеризующиеся более агрессивным течением по сравнению с В-клеточным пролимфоцитарным ХЛЛ, формирующимся de novo.

Волосатоклеточный лейкоз – хроническое В-клеточное пролиферативное заболевание, характеризующееся появлением мононуклеаров с выростами цитоплазмы, характеризующееся прогрессирующим течением с развитием панцитопении, спленомегалии, рецидивирующей инфекции.

Волосатые клетки, экспрессируют CD19, CD26, CD22 и коэкспрессируют CD11c, CD25, CD103 как и В-клетки. при классической форме В-клеточного лейкоза. При вариантной форме отсутствуют антигены CD25, CD103 .

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 Триада», 2011. – 368 с.

4. Зайчик АШ. 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. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001.-572 с.

7. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Дягилева О.А., Наумова И.Н. Кровь. Клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпритация результатов. – М.: Медицина XXI, 2006. – 251 с.

8. Патологическая физиология / Под ред. В.В. Морисона, Н.П. Чесноковой. – Саратов, 2009. – 679 с.

9. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева (4 изд.). – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.

10. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.

11. Ярилин А.А. Иммунология.– М.: ГЕОТАР. – Медиа, 2010. – 752 с.

12. 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. – Elserier, 2005. – P. 193–267.