

П.Ф. Литвицкий, Т.Н. Жевак

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения

Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 19.10.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

В лекции приводится характеристика гемобластозов: опухолей из гемопоэтических клеток, их виды, этиология и ключевые звенья патогенеза, клинические проявления и механизмы их развития, обусловленные ими системные расстройства, принципы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: гемобластозы, патогенез, опухолевый атипизм, лимфолейкоз.

(Для цитирования: Литвицкий П.Ф., Жевак Т.Н. Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (5): 457–470. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1620)

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобластозы (от др.-греч. αἷμα — кровь, βλαστός — росток, зародыш) — новообразования, возникающие из гемопоэтических клеток, — составляют более 1/3 всех опухолей в педиатрической популяции и являются основной причиной смерти среди всех болезней системы крови у детей.

В последние десятилетия взгляды на природу и патогенез гемобластозов существенно изменились; их классификация, диагностические и прогностические критерии постоянно совершенствуются; стратегия и тактика лечения преследуют все более оптимистичные цели.

Этиология гемобластозов

Причина гемобластозов — канцерогенные агенты. Различные канцерогены, действуя на геном кроветворной клетки, вызывают трансформацию ее нормальной генетической программы на программу формирования злокачественного новообразования [1].

Канцерогенные агенты по происхождению делят на три группы.

1. Химические канцерогены.

Доказано, что многие химические вещества, в т.ч. некоторые лекарственные средства, способны (при определенных условиях) вызывать гемобластоз. Из лекар-

ственных препаратов, используемых для проведения высокодозной химиотерапии, сильными мутагенами являются хлорамбуцил, прокарбазин, циклофосфамид, ломустин, тенипозид, эпозид. Регистрируемая частота развития лейкозов через 2–10 лет после их применения достигает 5–15%. К возникновению опухолей могут приводить химические агенты, входящие в состав пищи, и соединения, используемые в различных сферах производства. Известно более 1500 органических и неорганических химических соединений, потенциально обладающих канцерогенным эффектом (рис. 1).

Важно, что большинство потенциально канцерогенных веществ сами по себе не вызывают развитие гемобластоза. Проканцерогены, или преканцерогены, — патогенные агенты непрямого действия — в организме подвергаются физико-химическим превращениям, в результате чего становятся конечными — истинными — канцерогенами (рис. 2). Конечными канцерогенами, вызывающими изменения в геноме нормальной клетки, которые ведут к ее трансформации в опухолевую, являются алкилирующие соединения, эпоксиды, диолэпоксиды, свободнорадикальные формы ряда веществ.

2. Физические канцерогены.

К физическим канцерогенам относят радиоактивное излучение веществ, содержащих ^{32}P , ^{131}I , ^{90}Sr и др., рент-

Peter F. Litvitsky, Tatyana N. Zhevak

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Hematological Malignancies. Lymphocytic Leukaemia

The lecture gives characteristics of leukaemia: tumours of hematopoietic cells, its types, etiology and pathogenesis key links, clinical manifestations and mechanisms of its development, caused systemic disorders, principles of its diagnosis and treatment.

Key words: haematological malignancies, pathogenesis, tumour atypia, lymphocytic leukaemia.

(For citation: Litvitsky Peter F., Zhevak Tatyana N. Hematological Malignancies. Lymphocytic Leukaemia. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (5): 457–470. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1620)

Рис. 1. Основные классы химических канцерогенов

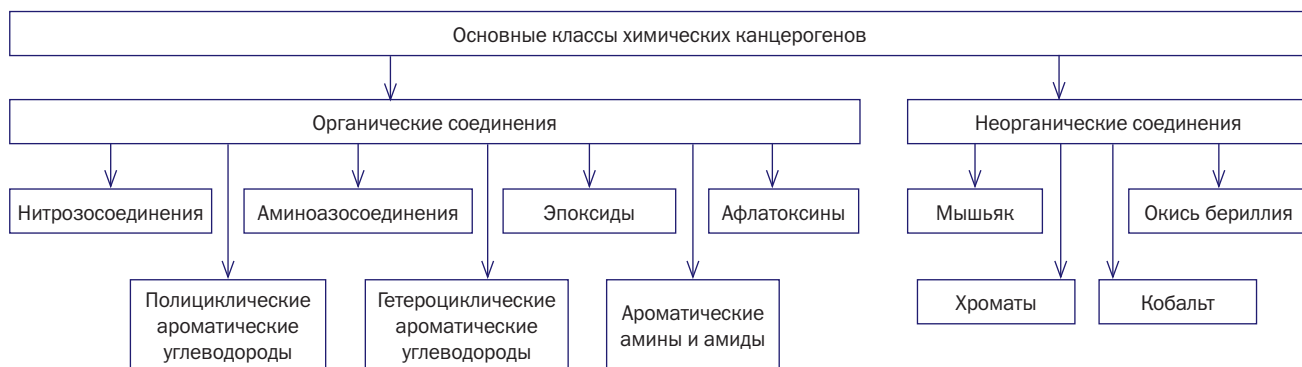


Рис. 2. Трансформация и реализация канцерогенного действия химических веществ



геновские лучи; поток нейтронов; α -, β - и γ -частицы; ультрафиолетовый спектр. ДНК — основная мишень канцерогенных агентов — подвергается либо их прямому действию, либо через своеобразные медиаторы канцерогенеза — свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ. Лица, хронически, периодически или даже однократно подвергавшиеся воздействию физических мутагенов, в т.ч. с лечебной целью, представляют группу риска по развитию различных видов гемобластозов. Доказанным является факт развития гемобластозов после высокодозной лучевой терапии опухолей (у 5–10% пациентов). У врачей-рентгенологов лейкозы выявляются чаще, чем у врачей других специальностей. Воздействие радиации при нарушении технической безопасности, при авариях на атомных реакторах, при ядерных испытаниях (в качестве примера можно привести бомбардировку Хиросимы и Нагасаки в 1945 г.) повышает уровень заболеваемости среди пострадавших по сравнению с общей популяцией. Как правило, после эпизода или курса облучения, лейкоз развивается в течение 5–10 лет.

3. Биологические канцерогенные агенты (онкогенные вирусы).

Доказан факт инициации гемобластозов под влиянием онкогенных вирусов. Так, вирус Эпштейна–Барр приводит к развитию лимфомы Беркитта, вирус Т-клеточного лейкоза человека типа I — к Т-лимфолейкозу. Ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы могут встраиваться в геном кровяных клеток человека и вызывать их опухолевую трансформацию. По типу вирусной нуклеиновой кислоты онкогенные вирусы подразделяют на ДНК- и РНК-содержащие. Гены ДНК онковирусов непосредственно внедряются в геном клетки-мишени. Участок ДНК онковируса (собственно онкоген), интегрированный с клеточным геномом, вызывает опухолевую трансформацию клетки, при этом не исключается, что

один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена. К ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые виды аденовирусов, паповавирусы и герпесвирусы (например, вирус Эпштейна–Барр). РНК-содержащие вирусы — онкорнавирусы, или ретровирусы, — интегрируют свою нуклеиновую кислоту в клеточный геном не непосредственно, а после образования ДНК-копий на матрице РНК. Такая ДНК-копия беспрепятственно встраивается в геном гемопозитической клетки-мишени, гены ее экспрессируются, что обуславливает ее трансформацию в клетку гемобластога.

Факторы риска гемобластозов

Выявлен ряд факторов, с одной стороны, не способных вызывать гемобластоз, однако, с другой, создающих условия, существенно повышающие эффект действия канцерогенных агентов.

1. Генетическая предрасположенность к онкогенезу.

Описано доминантное и рецессивное наследование хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), а также низкая заболеваемость этим лейкозом в одних этнических группах и высокая — в других. Чаще в этих случаях наследуется не сам лейкоз, а «нестабильность» генома — сниженная резистентность хромосом гемопозитических клеток к действию мутагенов, что предрасполагает эти клетки к опухолевой трансформации. В ряде случаев генетическая природа предрасположенности к возникновению опухолей определена. К числу наиболее значимых относятся:

- аномалии генов репарации ДНК (определяют повышенную «чувствительность» к канцерогенным факторам);
- дефекты генов-супрессоров опухолевого роста (например, при многих гемобластозах выявляется дефект белка p53);
- другие генные и хромосомные дефекты, выявляемые при лейкозах (так, при хроническом миелолейкозе нередко выявляется филадельфийская хромосома — результат реципрокной транслокации локусов хромосом 9 и 22 с формированием гена *BCR-ABL1*, его экспрессией и синтезом белка с тирозинкиназной активностью).

При В-клеточных лимфомах и лейкозах часто обнаруживаются разрывы в хромосоме 14 в локусе 32q, где локализируются гены, кодирующие синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов. Более высокая заболеваемость лейкозами наблюдается при врожденном агранулоцитозе, целиакии, анемии Фанкони, синдроме Дауна, синдроме Вискотта–Олдрича, нейрофиброматозе Реклингхаузена и ряде других.

2. Сниженная активность механизмов противоопухолевой защиты организма (см. ниже).

Под воздействием того или иного канцерогена и при наличии факторов риска гемопоэтическая клетка претерпевает ряд последовательных изменений, которые приводят к гемобластозу. Следует отметить, что особенностью этиологии хронического лимфолейкоза является тот факт, что до настоящего момента не установлена роль каких-либо канцерогенов в развитии этой патологии. В литературе обсуждается точка зрения о причинной роли многократной экспозиции антигенов (в частности, бактериальных и аутоантигенов, образовавшихся в процессе апоптоза), приводящей к стимуляции лимфоидной ткани.

Патогенез гемобластозов

Трансформация нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую — результат изменений в ее генетической программе. В большинстве случаев это изменение определяет прогноз болезни и стратегию лечения. Нестабильность генома клетки, ставшей опухолевой, приводит к появлению в первоначальном опухолевом клоне новых субклонов, среди которых в процессе жизнедеятельности организма, а также под воздействием лечения «отбираются» наиболее автономные клетки новообразования (феномен «опухолевой прогрессии»). Этим феноменом объясняют прогрессивность течения гемобластозов, их резистентность к цитостатикам, генерализацию процесса и нарастание степени злокачественности.

Единый конечный результат действия канцерогенов различной природы (химической, биологической, физической) на гемопоэтические клетки (их опухолевая трансформация) обеспечивается нарушением взаимодействия в клеточном геноме онкогенов и антионкогенов. Стимуляция канцерогенами экспрессии онкогенов

и/или депрессия антионкогенов и обеспечивает опухолевую трансформацию клеток. В этом процессе выделяют несколько общих этапов (рис. 3).

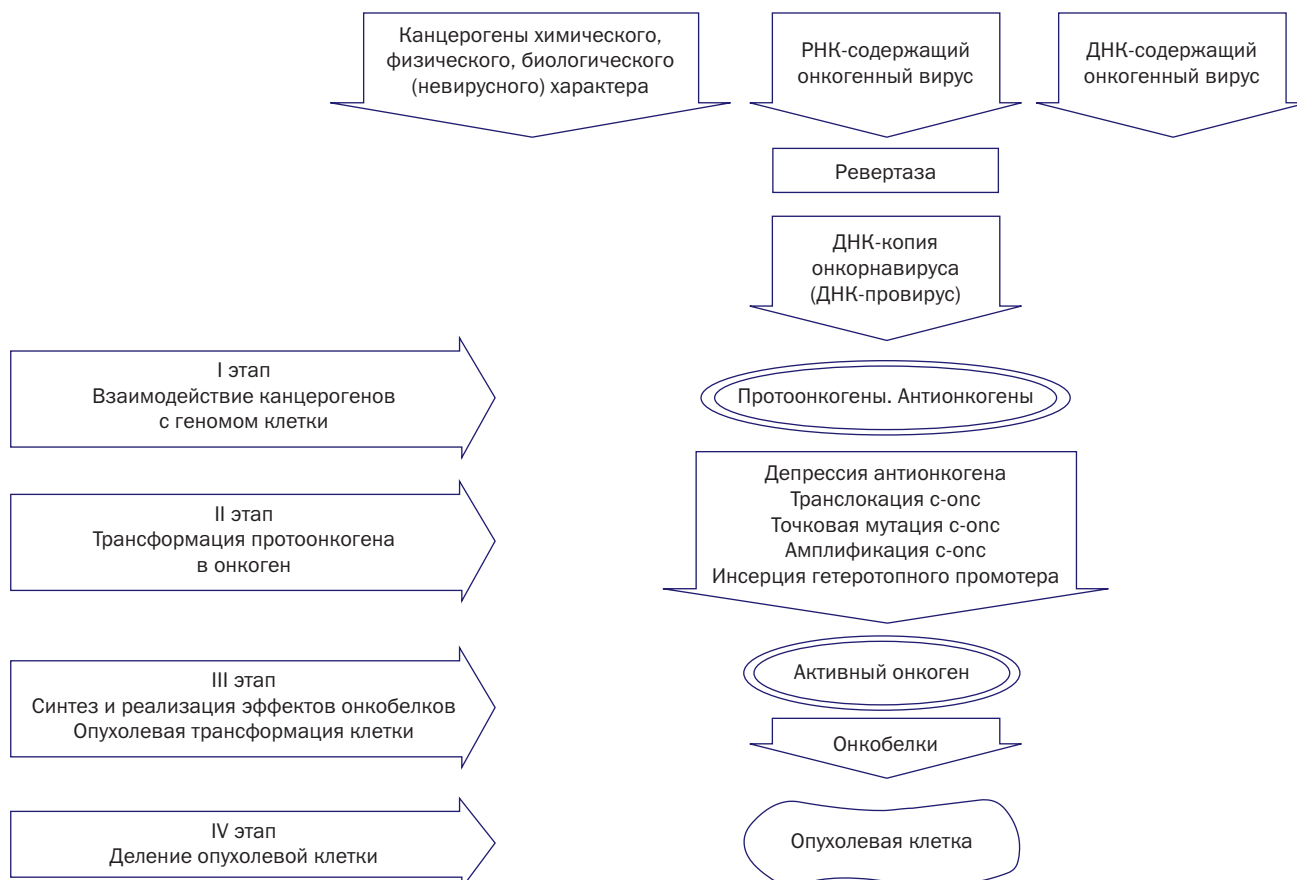
На *первом этапе* происходит взаимодействие канцерогенов с прото- и антионкогенами (онкосупрессорами) генома нормальной гемопоэтической клетки. На *втором этапе* канцерогенеза вследствие этого взаимодействия подавляется активность онкосупрессоров, а также происходит трансформация протоонкогенов в онкогены. Экспрессия онкогена — необходимое и достаточное условие для трансформации нормальной клетки в опухолевую. В результате подавления активности онкосупрессоров и экспрессии онкогенов на *третьем этапе* синтезируются и реализуют свои эффекты (непосредственно или с участием клеточных факторов роста и рецепторов к ним) онкобелки. С этого момента генотипически измененная гемопоэтическая клетка приобретает опухолевый фенотип. На *четвертом этапе* клетка гемобластоза начинает делиться с образованием клона подобных ей атипичных клеток.

Неопластический клон при гемобластозах имитирует иерархическую структуру нормального кроветворения. Аргументами этому тезису являются:

- обнаружение пролиферирующих клеток, способных к самоподдержанию и самообновлению;
- наличие меняющегося числа клеток с высоким, но не бесконечным пролиферативным потенциалом;
- выявление большого числа гемопоэтических клеток в покоем состоянии (аналог дифференцированного пула кроветворных клеток при нормальном гемопоэзе).

Указанные клеточные пулы находятся в динамическом равновесии, изменение которого влияет на клиническое течение, прогноз заболевания и ответ на терапию. Пул самообновляющихся опухолевых клеток (0,2–1%), спо-

Рис. 3. Общие этапы канцерогенеза



способных давать начало новым гемопоэтическим клеткам, подобен (но не идентичен!) стволовым кроветворным клеткам. Эти клетки получили название *лейкозных стволовых клеток*. Эта клеточная популяция гетерогенна, чему способствуют их аберрантная дифференцировка, а также постоянные мутации и эпигенетические изменения [2]. Результаты специальных исследований позволили сделать вывод, что лейкозные стволовые клетки образуются вследствие лейкомогенных мутаций на уровне стволовой кроветворной клетки. Исключением являются некоторые виды лейкозов (например, острый промиелоцитарный лейкоз), когда лейкозная стволовая клетка имеет фенотип более зрелых предшественников. Как следствие, лейкозные стволовые клетки и стволовые кроветворные клетки имеют большое сходство (наряду с рядом фенотипических и молекулярно-генетических отличий). Основными маркерами и тех и других клеток являются CD34+, CD38-, CD71-, HLA-DR-, CD90-. На лейкозных стволовых клетках дополнительно экспрессирован антиген CD123 (рецептор к интерлейкину 3) и отсутствует CD117 (KIT-рецептор). Лейкозные стволовые клетки при остром лимфобластном лейкозе экспрессируют и CD58. Считается, что лейкозогенные мутации приводят к усилению эффектов пролиферативных сигналов, к отмене апоптоза опухолевых клеток и/или блоку их дифференцировки, повышению способности к самообновлению. Указанные изменения сопровождаются формированием состояния нестабильности генома. Методы молекулярной генетики выявили в лейкозных стволовых клетках признаки мутации генов опухолевой супрессии (*IRF1*, *DAPK*), генов транскрипционного антиапоптотического фактора NF-κB и тирозинкиназного рецептора FLT3 и др. [1–5].

Формирование нестабильного генома лейкозных стволовых клеток обусловлено повышением их способности к самообновлению и, соответственно, к нарушению реализации механизмов репликативного старения. Это создает условия для отмены теломеразного контроля пролиферации клеток гемобластоза. Теломерные участки хромосом (теломеры) представляют собой концевые повторяющиеся строго определенные нуклеотидные последовательности (TTAGGG)_n. Образующиеся теломерные «шапочки» предохраняют хромосомы от слияний, транслокаций и других аномальных изменений в процессе митоза. В норме при пролиферации клеток имеет место неполная репликация концевых участков, происходит их укорочение. «Концевая недорепликация» частично компенсируется специализированным ферментом — теломеразой. В подавляющем большинстве клеток человека теломераза надежно репрессирована. Именно поэтому при каждом делении происходит укорочение теломерных участков. И лишь в митотически активных клетках сохраняется ограниченная, временно индуцируемая теломеразная активность. Сигналом для выхода клетки из митоза служит достижение теломером минимальной длины, обеспечивающей защиту хромосомы от повреждения. Это явление названо репликативным старением. Репликативное старение у человека — мощный барьер на пути развития опухолей. Однако в 85–90% всех опухолей человека обнаруживают активацию теломеразы, что создает условия безграничной пролиферации опухолевых клеток. Известно, что ~95% лейкозных стволовых клеток находится в покоящемся состоянии, и, несмотря на малое общее количество этих клеток, по-видимому, именно они избегают медикаментозного уничтожения и образуют резидуальную опухолевую популяцию, которая может быть основой рецидива гемобластоза [2, 4].

Развитие любого новообразования проходит несколько стадий — инициации, промоции, опухолевой прогрес-

сии. Стадия инициации может быть спровоцирована генетическим повреждением, определяющим развитие болезни (Disease-defining lesion), то есть специфической мутацией, обеспечивающей формирование клона клеток гемобластоза. Клетки этого клона, обладая высоким пролиферативным потенциалом, активно делятся (*стадия промоции*); на этом этапе возможно формирование нестабильного генома и, соответственно, его новых аномалий, способствующих или активации пролиферации, и/или угнетению апоптоза, и/или дисрегуляции клеточного цикла. В частности, при лимфоидных опухолях возможна состыковка кодирующих последовательностей протоонкогена и сильных промоторов генов TcR (T-cell receptor) или иммуноглобулинов, что приводит к количественным изменениям в экспрессии протоонкогенов [3]. Мутации могут представлять не только нарушения в геноме, но и носить эпигеномный характер (в частности, в результате нарушения метилирования ДНК или ацетилирования гистонов и, соответственно, изменения экспрессии генов, регулирующих пролиферативную активность клеток гемобластоза или их способность к выживанию) [6]. Накопление этих повреждений и формирование все более и более агрессивного клона опухолевых клеток характеризует *стадию опухолевой прогрессии*.

Биологические особенности гемобластозов

Для гемобластоза (как для любого новообразования) характерно формирование *атиписма*, нарастающего в ходе опухолевой прогрессии.

Атипизм гемобластозов — это совокупность существенных качественно и количественно измененных биологических свойств клеток и ткани новообразования, отличающих их от аутологичных нормальных и других патологически измененных клеток и тканей. Различают тканевую и клеточный атипизм.

- *Тканевой атипизм.*

Свойство солидных опухолей, которое характеризует нарушение структуры опухолевой ткани. Что касается гемобластозов, то структурный атипизм характерен, в частности, для таких онкогематологических заболеваний, как лимфомы, опухоль при которых может иметь различную форму и размеры.

- *Клеточный атипизм.*

Может проявляться в виде структурных (морфологических), обменных (биохимических) и функциональных нарушений.

- *Структурный, или морфологический, атипизм.*

Структурный атипизм клеток при онкогематологических заболеваниях проявляется, например, наличием двух типов клеток в гемопоэтической ткани и периферической крови — нормальных и опухолевых. Опухолевые клетки имеют необычное строение и отличаются от нормальных клеток по величине, форме, антигенам мембраны (возможно появление маркеров опухолей, то есть изменение иммунофенотипа неопластических клеток). Изменяются количество и структура мембранных рецепторов лейкозных клеток, ядра отличаются по величине и форме, структуре хроматина. Наблюдаются различные цитогенетические и генетические дефекты.

- *Биохимический атипизм лейкозных клеток.*

Характеризуется отклонением от нормы биохимических характеристик клеток и/или продуктов их метаболизма. В опухолевых клетках усилены все виды обмена (углеводов, белков, липидов), повышен синтез нуклеиновых кислот, что необходимо для обеспечения митотической активности этих клеток. В малигнизированных клетках возможно нарушение водно-электролитного обмена. При

онкогематологических заболеваниях помимо общих возможно формирование и специфических признаков опухолевого атипизма: прекращение синтеза лейкозными клетками отдельных ферментов (например, кислой фосфатазы, миелопероксидазы) и, как следствие, катализируемых ими процессов; пара- и диспротеинемии (наблюдается, например, при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей Франклина).

- **Атипизм функций клеток гемобластозов.**

При гемобластозах нарушаются функции как трансформированных (опухолевых), так и нормальных форменных элементов крови. Это приводит к существенным нарушениям фагоцитарной активности лейкоцитов, механизмов реализации клеточного и гуморального иммунитета, транспорта кислорода, CO₂, микроэлементов, субстратов обмена веществ и метаболитов. В совокупности указанные нарушения кроме развития различных типов иммунодефицитов, геморрагий и/или тромбозов, гипоксии и других состояний обуславливают снижение противомикробной устойчивости и антибластомной резистентности организма.

Нарастание структурного, биохимического и функционального атипизма проявляется [6]:

- в виде нестабильности генома клеток новообразования;
- отсутствия их репликативного старения (иммортализация);
- снижения чувствительности их к ростосупрессирующим сигналам;
- способности к генерации пролиферативных сигналов и, соответственно, пониженной потребности во внешних сигналах для инициации и поддержания клеточной пролиферации;
- нарушения процессов апоптоза, некроптоза и аутофагии;
- нарушения дифференцировки клеток опухоли;
- изменения структуры цитоскелета клеток новообразования;
- взаимодействия их со стромальными клетками с взаимопотенцирующим влиянием продуцируемых ими цитокинов;
- индукции ангиогенеза;
- нарушения межклеточного взаимодействия, создающего условия к инвазии в нормальные ткани;
- способности к метастазированию (при лейкозах — инфильтрации тканей).

Одной из важных особенностей атипизма опухолевых клеток является изменение их цитоскелета. В связи с этим нарушается адгезионное взаимодействие клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом, в результате чего формируется так называемый локомоторный фенотип клеток новообразования. Способность клеток новообразования к инвазии сочетается с увеличением продукции ими протеолитических ферментов, которые разрушают внеклеточный матрикс и обеспечивают трансформацию неактивных форм «мотогенных» цитокинов в активные, способствуя миграции клеток. Установлено, что многие цитокины являются одновременно и митогенами и мотогенами (например, EGF, HGF/SF, PDGF, VEGF и др.). Имеет значение и активация белков семейства Ras, что приводит к повышению активности малых GTPаз семейства Rho, играющих ключевую роль в полимеризации актина, реорганизации цитоскелета и регуляции движения клеток [6].

Приобретение клетками гемобластоза локомоторного фенотипа происходит параллельно с повреждением эндотелия. Это проявляется изменением адгезивно-агрегационных свойств сосудистой стенки, усилением лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, адгезией лейкоцитов и их миграцией через эндотелий. Таким

образом, создаются условия для инфильтрации органов и тканей клетками гемобластоза, в результате чего развиваются лимфаденопатии, гепато- и спленомегалия, формируются лейкемиды.

В последнее время пересмотрены представления о значении неоангиогенеза в патогенезе лейкозов. Считается, что наблюдаемая при лейкозах повышенная васкуляризация красного костного мозга является следствием продукции опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста типа A (VEGF-A), обладающего ангиогенным эффектом. Проллиферирующие эндотелиальные клетки также продуцируют указанный фактор. В свою очередь образующийся в большом количестве VEGF-A может взаимодействовать с неопластическими клетками, имеющими рецепторы к нему, — VEGFR-1 и VEGFR-2 [6]. Таким образом, имеет место ауто- и паракринная активация пролиферации неопластического клона клеток.

В отличие от солидных опухолей при лейкозах наблюдается и выступает на первый план недостаточность гемопоэтической ткани. Это происходит в результате вытеснения нормальных кроветворных клеток неограниченно размножающимися лейкозными клетками, а также вследствие угнетения пролиферации нормальных элементов под влиянием факторов, синтезируемых малигнизированными клетками. В результате развиваются анемия, тромбоцитопения, уменьшается количество нормальных лейкоцитов. Прогрессирование тромбоцитопении создает условия для развития геморрагического синдрома. Уменьшение количества нормальных лейкоцитов даже при высоком содержании клона лейкозных клеток сопровождается нарушением специфических и неспецифических механизмов иммунологической защиты организма и, соответственно, снижением устойчивости организма к возбудителям инфекций и нередко к развитию других опухолей. Последние часто являются непосредственной причиной гибели больных с гемобластозами. При нарушении функций лимфоидных клеток возможно развитие и иммунопатологических состояний, в частности иммунной аутоагрессии [3–6]. В основу формирования и нарастания атипизма гемобластозов заложен процесс опухолевой прогрессии (рис. 4). По существу, это механизм нарастания степени злокачественности гемобластозов в результате изменений генетической программы их клеток: клетки, становясь гетерогенными и получая своего рода автономность, приспособляются к условиям среды, становятся невосприимчивыми к цитостатической терапии.

Гематологические и системные проявления гемобластозов

Костный мозг при лейкозах характеризуется изменением общего числа форменных элементов крови, относящихся к двум качественно разным типам гемопоэза — нормальному и опухолевому, и увеличением числа делящихся гемопоэтических клеток гемобластоза («омоложение» состава гемопоэтических клеток), что сопровождается нарастанием количества атипичных бластных клеток (рис. 5).

В периферической крови выявляется ряд характерных признаков.

1. Изменение общего количества клеток гемобластоза различной степени зрелости (бластных, созревающих).

В зависимости от этого выделяют четыре формы лейкоза: лейкемический (число лейкоцитов превышает $30-50 \times 10^9/\text{л}$, большое количество бластных форм лейкозных клеток); сублейкемический [общее количество лейкоцитов выше нормы ($N 30-50 \times 10^9/\text{л}$), большое

Рис. 4. Признаки опухолевой прогрессии гемобластозов

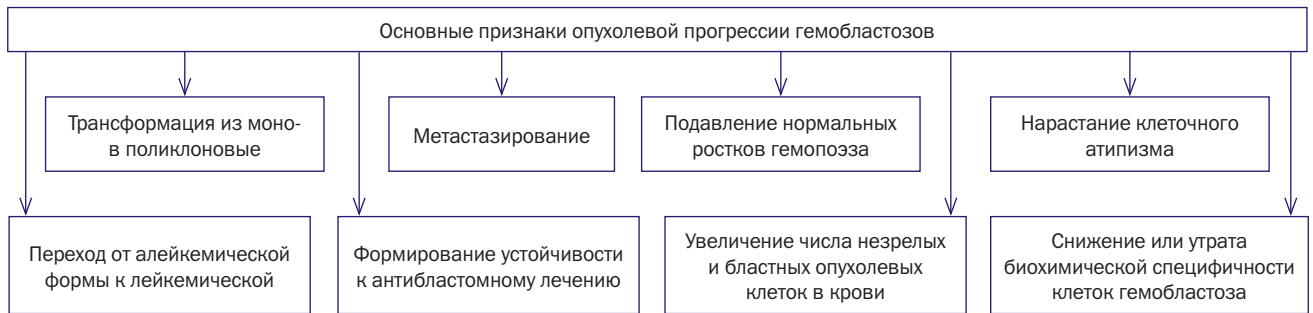
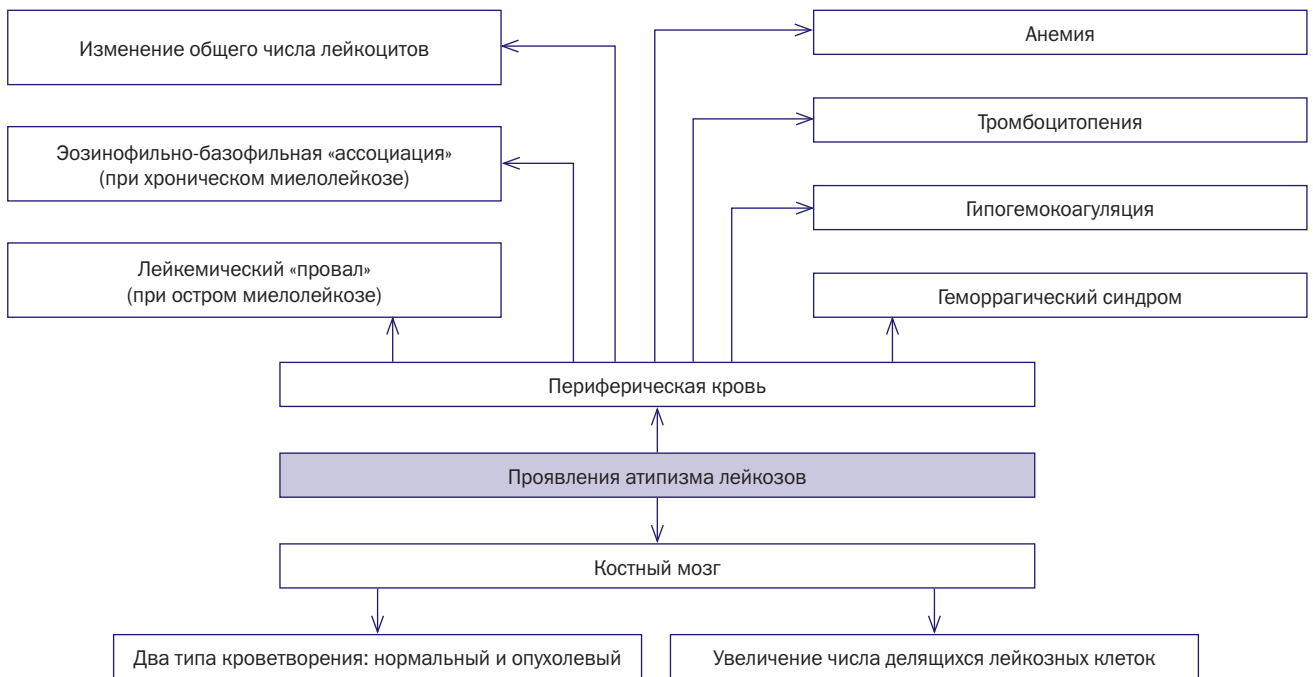


Рис. 5. Основные проявления атипизма роста гемобластозов на примере лейкозов



число бластных клеток]; лейкопенический (общее число лейкоцитов ниже нормы, сравнительно небольшое количество клеток гемобластога); алейкемический (количество лейкоцитов в диапазоне нормы, отсутствие бластных клеток; атипичные клетки — бластные и молодые формы — находят лишь в ткани костного мозга).

2. Лейкемический «провал» (*hiatus leukaemicus*; лейкемические «ворота», или лейкемическое «зияние»).

Выявляется этот феномен при остром миелобластном лейкозе и характеризуется наличием в периферической крови бластных, молодых и зрелых форм лейкозных клеток при отсутствии («провал») одной или нескольких переходных форм.

3. Анемия, сопровождающая большинство лейкозов, особенно острых.

4. Тромбоцитопения и снижение свертываемости крови.

5. Геморрагический синдром, характеризующийся кровоизлияниями и частыми кровотечениями, в т.ч. в полости тела и полые органы (желудок, кишечник, пищевод, мочевой пузырь и др.).

Виды гемобластозов

В соответствии с классификацией экспертов Всемирной организации здравоохранения (2008, модификация в апреле 2016 г.), все опухоли из клеток гемопоэтической

ткани (гемобластога) делятся на **лимфоидные** и **миелоидные** [7, 8].

Ведущее место среди опухолей детского возраста отводится острым лейкозам (30%), при этом 4/5 всех случаев острых лейкозов у детей приходится на острый лимфобластный лейкоз, 1/5 — на острый миелобластный лейкоз [9] (рис. 6).

Как уже отмечалось, острый лейкоз — наиболее частый вариант опухолей (30% от всех новообразований). Формы хронического лейкоза и миелодиспластического синдрома в педиатрической практике встречаются редко, поэтому на представленной диаграмме они не выделены (включены в категорию «Другие опухоли»).

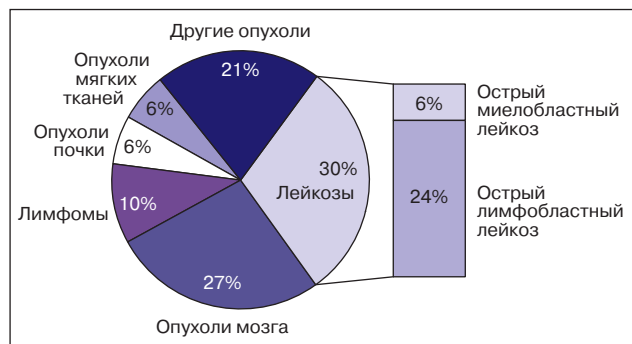
Ниже приводится характеристика именно лимфолейкозов.

ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Развиваются у детей в 80%, у взрослых пациентов — примерно в 20% случаев. Это наиболее частый вариант опухолей, встречающихся в детском возрасте. Около 80% всех случаев острого лейкоза приходится на острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ), в 15–20% случаев диагностируется острый миелобластный лейкоз.

Пик заболеваемости ОЛЛ регистрируется в возрасте 2–3 лет. В последние несколько десятилетий наблюдаются значительные успехи в лечении этого вида лей-

Рис. 6. Наиболее частые виды опухолей у детей



коза: длительный период выживаемости отмечается в 90% случаев. Однако некоторые варианты опухоли по-прежнему сопровождаются высоким уровнем летальности. Последнее обстоятельство продиктовано наличием определенных цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий.

Из других гемобластозов относительно часто встречаются лимфомы — не менее 10% случаев от всех неоплазий (см. рис. 6). Около 90% всех лимфом у детей приходится на лимфому Беркитта и анапластическую крупноклеточную лимфому с Ki-1-иммунофенотипом.

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов — наиболее частый вариант лейкоза у взрослых пациентов (25–30% всех случаев). Из других вариантов лимфом у взрослых относительно широко распространены крупноклеточные лимфомы — диффузная (30–40%) и фолликулярная (20–35%). Важными нозологическими формами являются также лимфома из зоны мантии и лимфома маргинальной зоны лимфоузла. Нередко встречается множественная миелома, характеризующаяся клональной пролиферацией атипичных плазматических клеток. По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, в России в 2009 г. заболеваемость этой формой патологии составила 1,9 на 100 000 человек в год [3].

Виды лимфоидных опухолей

Среди лимфоидных новообразований выделяют *острый лимфобластный лейкоз* и *лимфоидные опухоли из зрелых клеток*. Важно, что современная классификация не дифференцирует лейкозы и лимфомы как самостоятельные формы злокачественных опухолей. Считается неоспоримым факт биологического единства опухолей из клеток-предшественников (ОЛЛ и лимфобластная лимфома) либо из зрелых В-клеток (хронический лимфолейкоз и В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов). Соответствующие лейкоз и лимфома рассматриваются как разные стадии одного процесса. При этом лейкоз характеризуется первичным поражением костного мозга, в то время как при лимфоме опухоль имеет нодальную или экстранодальную локализацию с последующим возможным вовлечением в процесс костного мозга и периферической крови, то есть лейкомизацией лимфомы.

Острые лейкозы — это гетерогенная группа клональных опухолей из клеток кроветворной ткани, характеризующихся повышенной пролиферацией, нарушением дифференцировки, накоплением в костном мозге и периферической крови опухолевых гемопоэтических клеток.

Острые лимфобластные лейкозы образуют группу заболеваний, отличающихся по клиническим признакам, иммунологическим, цитохимическим, генетическим и прогностическим особенностям.

Классификация ОЛЛ

В предложенной в 1976 г. и пересмотренной в 1991 г. франко-американско-британской (FAB) группой исследователей морфологической классификации выделяются L1, L2 и L3 варианты ОЛЛ. Однако цитологическая классификация имеет ограниченное значение, так как не описывает корреляции ни с иммунологическими и молекулярно-генетическими характеристиками, ни с ответом на полихимиотерапию и прогнозом. Именно поэтому данная классификация не используется для определения различных групп риска и, соответственно, для проведения эффективной терапии. В 1995 г., согласно предложению Европейской группы по изучению иммунологии лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemia, EGIL), все ОЛЛ делят на две большие группы — В- и Т-линейной направленности, которые в свою очередь подразделяют на подтипы в зависимости от стадии дифференцировки лимфоцитов. При этом специалисты ориентируются на последовательное изменение набора антигенов (цитоплазматических и мембранных). Эта иммунологическая классификация способствовала более эффективному прогнозированию и лечению ОЛЛ [3].

В настоящее время наиболее признана в клинической практике классификация острых лейкозов, предложенная экспертами ВОЗ в 2008 г. В соответствии с ней на основе клонального происхождения и предполагаемого прогноза выделяют следующие подгруппы ОЛЛ [3, 10]:

- В-лимфобластный лейкоз/лимфома, никак более не категоризированный;
- В-лимфобластный лейкоз с характерными (рекуррентными) генетическими нарушениями;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(9;22)(q34;q112)$; BCR-ABL1;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(v;11q23)$; MLL реаранжировкой;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(12;21)(p13;q22)$ TEL-AML1 (ETV6-RUNX1);
- В-лимфобластный лейкоз с гипердиплоидией;
- В-лимфобластный лейкоз с гиподиплоидией;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(5;14)(q31;q32)$ IL3-IGH;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(1;19)(q23;p133)$; TCF3-PBX1;
- Т-лимфобластный лейкоз/лимфома, никак более не категоризированный.

В 2016 г. гематологи осознали факт существенного расхождения реальной клинической практики и имеющихся классификаций ОЛЛ, не учитывающих последние достижения медицинской науки и, следовательно, препятствующих осуществлению эффективного диагностического поиска и формированию стратегии лечения ОЛЛ. В связи с этим в Чикаго 31 марта и 1 апреля 2016 г. патологами, гематологами, онкологами и генетиками многих стран мира было проведено 2 рабочих совещания (Clinical Advisory Committees), целью которых стала модификация классификации лейкозов, предложенной экспертами ВОЗ в 2008 г. [8].

Эта классификация была дополнена двумя нозологическими формами ОЛЛ:

- В-лимфобластным лейкозом с транслокацией, включающей гены тирозинкиназных рецепторов или цитоклиновых рецепторов (*BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз*);
- В-лимфобластным лейкозом с интрахромосомной амплификацией хромосомы 21 (*iAMP21*).

Учитывая постоянное выявление новых генетических повреждений при ОЛЛ, не исключено, что вскоре в принятые классификации будут введены и другие ранее не извест-

ные подтипы заболевания. В соответствии с литературными данными, такими подтипами могут быть варианты патологии с генетическими аномалиями генов *PAX5*, *NOTCH1*, *IKZF1*, *JAK1/2*, *CRLF2*, активация киназного пути при Ph-подобном остром лимфолейкозе, *CREBBP*, *NT5C2* и др. [11].

Лимфоидные новообразования из зрелых гемопоэтических клеток. В клинической практике также используется классификация экспертов ВОЗ (2008), дополненная в 2016 г. новыми вариантами патологии (табл. 1) [7]. Ниже приводится характеристика этиологии,

Таблица 1. Классификация зрелых лимфоидных, гистиоцитарных опухолей и опухолей из дендритических клеток (ВОЗ, 2008, 2016)

Зрелые В-клеточные опухоли	Зрелые Т- и NK-клеточные опухоли
<ul style="list-style-type: none"> • Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов • Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз* • В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз • Лимфома маргинальной зоны селезенки • Волосатоклеточный лейкоз • Лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицированная <ul style="list-style-type: none"> — диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки — вариант волосатоклеточного лейкоза • Лимфоплазмочитарная лимфома <ul style="list-style-type: none"> — макроглобулинемия Вальденстрема • Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), IgM* <ul style="list-style-type: none"> — μ-болезнь тяжелых цепей — γ-болезнь тяжелых цепей — α-болезнь тяжелых цепей • Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), IgG/A* • Плазмочелюстная миелома • Солитарная плазмочелюстная опухоль • Внекостномозговая плазмочелюстная опухоль • Болезнь, обусловленная депонированием моноклонального иммуноглобулина* • Экстранодальная лимфома маргинальной зоны malt-типа (Mucosa-associated lymphoid tissue) • Нодальная лимфома маргинальной зоны <ul style="list-style-type: none"> — нодальная лимфома маргинальной зоны у детей* • Фолликулярная лимфома <ul style="list-style-type: none"> — фолликулярная опухоль <i>in situ</i>* — дуоденальный тип фолликулярной лимфомы* • Фолликулярная лимфома у детей* • Крупноклеточная В-клеточная лимфома с IRF4 реаранжировкой* • Первичная кожная лимфома фолликулярных центров • Лимфома из клеток мантии <ul style="list-style-type: none"> — опухоль из клеток мантии <i>in situ</i>* • Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКВКЛ), NOS • Т-клеточная/богатая гистиоцитами крупноклеточная В-лимфома • Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКВКЛ) центральной нервной системы • Первичная кожная ДКВКЛ, <i>leg</i>-тип • ВЭБ-позитивная ДКВКЛ, NOS* • ДКВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением • Лимфоматоидный гранулематоз • Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома • Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома • АЛК-позитивная крупноклеточная В-клеточная лимфома • Плазмобластная лимфома • Первичная лимфома серозных полостей • HHV8-позитивная ДКВКЛ, NOS* • Лимфома Беркитта • Беркитт-подобная лимфома с 11q абберацией* • Высокодифференцированная В-клеточная лимфома, с MYC и Bcl2 и/или Bcl6 реаранжировками* • Высокодифференцированная В-клеточная лимфома, NOS* • В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДКВКЛ и классической лимфомой Ходжкина 	<ul style="list-style-type: none"> • Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз • Т-клеточный лейкоз из БГЛ • Хроническое ЛПЗ из NK-клеток • Агрессивный NK-клеточный лейкоз • Системная ВЭБ-позитивная Т-клеточная лимфома у детей* • Осподобное ЛПЗ* • Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых • Экстранодальная NK-/Т-клеточная лимфома, назальный тип • Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией • Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома* • Индолентное Т-клеточное ЛПЗ желудочно-кишечного тракта* • Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома • Т-клеточная паникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки • Грибовидный лейкоз • Синдром Сезари • Первичные кожные СБ30-позитивные Т-ЛПЗ • Первичная кожная $\gamma\delta$-Т-клеточная лимфома • Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропическая цитотоксическая Т-клеточная лимфома • Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома* • Первичное кожное CD4+ мелко-/среднеклеточное Т-клеточное ЛПЗ* • Периферическая Т-клеточная лимфома, NOS • Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома • Фолликулярная Т-клеточная лимфома* • Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с TFH-фенотипом* • Анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК-позитивная • Анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК-негативная • Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудным имплантатом* <p>Лимфома Ходжкина</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием • Классическая лимфома Ходжкина <ul style="list-style-type: none"> — нодулярный склероз — с обогащением лимфоцитами — смешанно-клеточный вариант — лимфоидное истощение <p>Посттрансплантационные ЛПЗ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Плазмочелюстная гиперплазия PTLD • Инфекционный мононуклеоз PTLD • Флоридная (прогрессирующая) фолликулярная гиперплазия PTLD* • Полиморфная PTLD • Мономорфная PTLD (В- и Т-/NK-клеточные типы) • Классическая лимфома Ходжкина PTLD <p>Гистиоцитарные опухоли и опухоли из дендритных клеток</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гистиоцитарная саркома • Гистиоцитоз из клеток Лангерганса • Саркома из клеток Лангерганса • Опухоль из дендритных клеток, неуточненная • Саркома из интердигитирующих дендритных клеток • Фолликулярная саркома из дендритных клеток • Опухоль из фибробластических ретикулярных клеток • Диссеминированная ювенильная ксантогранулема • Болезнь Эрдгейма–Честера (Erdheim–Chester disease)*

Примечание. * — нозологические единицы, дополненные в классификацию экспертов ВОЗ в 2016 г. NK — натуральные киллеры, БГЛ — большие гранулярные лимфоциты, ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание, ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, ДКВКЛ — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, PTLD (от Posttransplant lymphoproliferative disorder) — посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание. NOS (от Not otherwise specified) — не указано иное.

патогенеза и клинико-лабораторных особенностей хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов.

Лимфолейкозы

Хронический лимфолейкоз — это лимфопролиферативный лейкоз, морфологическим субстратом которого является клон зрелых CD5+CD19+CD20+CD23+ В-лимфоцитов, обнаруживаемых преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке.

Проявления лимфолейкозов

Жалобы пациента и клинические симптомы при острых лейкозах, в т.ч. при ОЛЛ, вызваны несколькими факторами — интоксикацией организма, инфильтрацией органов лейкозными клетками, развитием инфекций, геморрагическим синдромом, развитием анемии.

Интоксикация организма и инфекционные осложнения обуславливают неспецифические жалобы пациентов на слабость, потливость, отсутствие аппетита, озноб, повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, боли в костях, суставах и мышцах, высыпания на коже, головную боль. Развитие анемии, геморрагического синдрома, инфекционных осложнений вызваны угнетением нормальных ростков кроветворения лейкозными клетками. Анемический синдром проявляется бледностью, одышкой, сердцебиением, сонливостью. Геморрагический синдром характеризуется появлением петехий, экхимозов на коже, развитием носовых, желудочно-кишечных кровотечений, метrorрагий, кровоизлияний в мозг. В ряде случаев имеет место синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В 10–20% случаев диагностируются инфекционные осложнения бактериальной, грибковой или вирусной природы.

*Инфильтрация органов и тканей клетками гемобласто*за сопровождается лимфаденопатией, гепатоспленомегалией (в ~75% случаев), формированием лейкоидов. Возможно также развитие гингивитов, гиперплазии слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. При морфологическом исследовании ликвора, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в 5–20% при ОЛЛ наблюдается поражение центральной нервной системы (нейролейкоз). Для 50% больных характерны клинические симптомы менингита или состояния, обусловленные как повышенным внутричерепным дав-

лением (головная боль, тошнота, рвота, сонливость), так и поражением нейронов 2, 3, 4, 6, 7, 8 пар черепно-мозговых нервов. В результате нарушения кровообращения, лейкоцитарной инфильтрации органов и тканей, анемического синдрома, инфекционных осложнений возможно нарушение работы различных органов, в связи с чем могут возникать респираторные расстройства, нарушение функции сердца, почек, желудочно-кишечного тракта [3].

Для ОЛЛ характерны *метаболические и электролитные нарушения* — гиперкалиемия (в результате повышенного распада клеток гемобласто

Системы дифференцировки ХЛЛ

Хронический лимфолейкоз — заболевание, характеризующееся стадийным течением. Существуют две общепризнанные системы дифференцировки ХЛЛ, основанные на клинико-лабораторных критериях (табл. 2).

Приведенные выше системы не позволяют определить, у кого из пациентов на ранних стадиях заболевания оно будет прогрессировать, а у кого останется индолентным. В связи с этим неоднократно были предприняты попытки классификации ХЛЛ по течению. В 2004 г. О.А. Рукавицын и В.П. Поп предложили выделять такие варианты течения ХЛЛ, как медленно текущий (индолентный), прогрессирующий, трансформирующийся в ХЛЛ с более злокачественным течением [3].

Медленно текущий ХЛЛ характеризуется длительным сохранением стадии 0 (I) по К. Rai или стадии А по J. Binet, а также отсутствием инфекционных осложнений. У пациентов выявляются мутации генов варибельных участков тяжелых цепей (Vh-генов), отсутствуют маркеры ZAP70, часто наблюдается делеция 13q14. Прогноз благоприятный.

Прогрессирующее течение ХЛЛ проявляется быстрым нарастанием симптомов заболевания. Болезнь диагностируется обычно на III или IV стадиях. Для этого варианта ХЛЛ характерны высокий лимфоцитоз, диффузная инфильтрация костного мозга лимфоцитами, атипичная морфология клеток неопластического клона, нарастающие лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, симптомы общей интоксикации, частые инфекционные осложнения в связи с гипогаммаглобулинемией, развитие

Таблица 2. Системы дифференцировки хронического лимфолейкоза на основе классификации K.R. Rai и J.L. Binet (по [3])

Стадирующая система	Стадия	Риск	Клинические признаки	Медиана выживаемости (годы)
K. Rai	0	Низкий	Только лимфоцитоз (кровь и костный мозг)	> 10
	I	Промежуточный	Лимфоцитоз + лимфаденопатия	7
	II		Лимфоцитоз + спленомегалия и/или гепатомегалия ± лимфаденопатия	7
	III	Высокий	Лимфоцитоз + анемия (Hb < 110 г/л) ± лимфаденопатия ± спленомегалия ± гепатомегалия	1,5
	IV		Лимфоцитоз + тромбоцитопения (тромбоцитов < 100 × 10 ⁹ /л) ± анемия ± лимфаденопатия ± спленомегалия ± гепатомегалия	
J. Binet	A	Низкий	Увеличение лимфатических узлов менее чем в 3 областях	> 10
	B	Промежуточный	Увеличение лимфатических узлов в 3 и более областях	5
	C	Высокий	Анемия и/или тромбоцитопения	2

иммунных аутоагрессивных анемии и тромбоцитопении. У большей части пациентов отсутствуют мутации V_H -генов, экспрессируются молекулы ZAP70; часто определяются цитогенетические и молекулярно-генетические дефекты, предвещающие плохой прогноз — делеции 11q22-23 и 17p, трисомия 12 или мутации в гене TP53; возможны первичная или вторичная рефрактерность к лечению, эффект его кратковременный; наблюдаются признаки неуклонной опухолевой прогрессии.

Трансформация ХЛЛ/лимфомы из малых лимфоцитов в крупноклеточную лимфому или пролимфоцитарный лейкоз (синдром Рихтера) означает нарастающие степени опухолевой прогрессии новообразования. В результате трансформации возможно формирование диффузной В-крупноклеточной лимфомы или пролимфоцитарного лейкоза. Значительно реже развиваются лимфома Ходжкина, острый лейкоз или множественная миелома [3, 10].

Диагностика лимфолейкозов

Заподозрить наличие ОЛЛ необходимо при обнаружении в мазках крови или костного мозга $\geq 20\%$ бластных клеток. Диагноз основывается на результатах морфологических, цитохимических, иммунологических, цитогенетических, молекулярно-генетических исследований. Методы, используемые для диагностики острых лейкозов, приведены в табл. 3.

Верифицировать иммунологические варианты ОЛЛ можно при помощи минимального набора моноклональных антител, рекомендованного экспертами ВОЗ и Европейской группы иммунофенотипирования лейкозов (EGIL): HLA-DR, TdT, CD19, CD79a, CD22, CD34, CD10, *ilg*, *sig*, CD2, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD5, sCD3, iCD3. Большинство антигенов свидетельствует в пользу В-линейной принадлежности острого лейкоза, sCD3 и iCD3 выявляются при Т-клеточном варианте лейкоза.

Наиболее информативные генетические аномалии, наблюдаемые при ОЛЛ, перечислены выше. Следует отметить, что комплекс накапливающихся генетических повреждений может представлять не только диагностическую, но и прогностическую ценность, а также быть предиктором прогноза. Например, наличие таких генетических отклонений, как t(9;22) BCR/ABL1ж t(4;11) или реаранжировка MLL, гиподиплоидия (< 44 хромосом), комплексные аномалии кариотипа (> 5), t(17;19)(q23; p13), а также 17p-, 13q-, свидетельствуют о высокой вероятности наличия у пациента именно ОЛЛ. Прогностически неблагоприятными факторами течения ОЛЛ являются отсутствие ремиссии после курса ее индукции, выявление резидуальных лейкозных клеток после курсов индукции и консолидации ремиссии, неадекватный ранний ответ на терапию [3, 10].

Диагностическими критериями ХЛЛ, рекомендуемые рабочей группой Национального института рака США (National Cancer Institute-sponsored Working Group, NCI-WG), являются пороговое количество зрелых опухолевых лимфоцитов в периферической крови $5 \times 10^9/\text{л}$, наличие теней Гумпрехта (опухолевые клетки, подвергшиеся лизису), иммунофенотип CD19+, CD20+, CD23+ и CD5+. Дифференциальная диагностика ХЛЛ и других лимфом проводится по результатам иммунофенотипирования (табл. 4).

Стратегия лечения лимфолейкозов

Лечение ОЛЛ основано на специфической противоопухолевой и сопутствующей (сопроводительной) терапии [3].

- Специфическая терапия включает использование различных схем полихимиотерапии (ПХТ), например Нурер CVAD, протокол Larson, протокол Линкера и др. Терапия ОЛЛ позволяет достигнуть полной ремиссии у 70–93% пациентов. Отсутствие полной ремиссии может быть результатом интоксикации при ПХТ или осложнений,

Таблица 3. Методы исследований при острых лейкозах (по [3])

Исследования	Методы
Морфологические	Световая микроскопия мазков крови и костного мозга Гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) Микроскопия ликвора
Цитохимические	Световая микроскопия Ультроструктурная цитохимия
Иммунологические	Проточная цитометрия Флуоресцентная микроскопия Иммуноцитохимия с фиксацией клеток на стекле Иммуногистохимическое исследование костного мозга
Цитогенетические	Метод бандирования хромосом
Молекулярно-генетические	Флуоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (FISH) Полимеразная цепная реакция
Дополнительные	Секвенирование Коагулограмма Биохимические методы исследования активности лактатдегидрогеназы HLA-типирование
Инструментальные	Рентгенологические Ультразвуковые Магнитно-резонансная томография Мультиспиральная компьютерная томография Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной Электрокардиография Сцинтиграфия

Таблица 4. Сравнительная характеристика иммунофенотипов лимфопролиферативных заболеваний (F. Craig, K. Foon, 2008)

Заболевание	Типичный иммунофенотип
Хронический лимфолейкоз	CD20 (d), CD19+, CD22 (d), slg (d), CD23+, CD5+, FMC7-, CD10-, ZAP70, CD38, CD200+*
Лимфома мантийных клеток	CD20 (i), slg (i), CD23+/-, CD5+, FMC7+/-, CD10-, cyclin-D1
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	CD20 (+i), slg (+i), CD5+/-, FMC7+/-, CD10-
Лимфома маргинальной зоны	CD23-, CD11c+/-, CD103+/-, CD5+/-, CD10-, CD138 (b)
Лимфоузластоцитарная лимфома	CD23 (-/d), slg+/-, clg +, CD5+/-
Фолликулярная лимфома	CD20 (+i), CD5-, CD10+, bcl2+, CD43-
Диффузная крупноклеточная лимфома	CD20 (+i), CD5+/-, CD10+, bcl-2+/-, CD43+/-
Лимфома Беркитта	Bcl2-, CD10 (+b), CD43+, CD5-
Волосатоклеточный лейкоз	CD20 (b), CD22 (b), CD11c (b), CD25+, CD103+, slg (i), CD123+, CD5-

Примечание. b — яркая экспрессия, d — слабая экспрессия, i — промежуточная экспрессия. slg — поверхностный иммуноглобулин, clg — цитоплазматический иммуноглобулин. * — добавлено из [10].

связанных с лейкозным процессом, а также иметь место при первичной или вторичной резистентности лейкозного клона к цитостатическому воздействию.

ПХТ при ОЛЛ заключается в поэтапном проведении курсов индукции, консолидации ремиссии/интенсификации лечения, поддержании ремиссии, профилактики нейтропении. Терапия индукции ремиссии характеризуется не сверхинтенсивным химиотерапевтическим воздействием, а пролонгированным непрерывным использованием комбинации препаратов (винкристина, преднизолона, циклофосфида, доксорубина, аспарагиназы) в течение 4–6 нед (не меньше 28–35 дней, а по протоколу BFM 2002 длительность индукционной терапии составляет до 64 дней). Существуют различные схемы введения вышеуказанных препаратов.

Терапия консолидации ремиссии/интенсификации лечения характеризуется использованием больших или средних доз метотрексата и цитарабина. На этапе поддержания ремиссии рекомендована комбинация 6-меркаптопурина, метотрексата, винкристина, преднизолона.

В настоящее время интенсивно развивается таргетная терапия пациентов с ОЛЛ, учитывающая молекулярно-генетические нарушения и иммунофенотип клеток ОЛЛ. Так, при Ph+ ОЛЛ в сочетании с химиотерапией используют ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб); при выявлении онкогенов NUP214-ABL1, EBF1-PDGFRB возможно применение иматиниба и дазатиниба; у больных с CD20+ В-клеточным ОЛЛ применяют ритуксимаб. При реаранжировке генов *CRLF2*, *EPOR* назначают ингибиторы JAK (руксолитиниб); при мутациях *CREBBP* и реаранжировке гена *MLL (DOTL1, FLT3)* — ингибиторы гистондеацетилазного комплекса (вориностат); при мутациях в системе генов *RAS/RTK*, включающих *FLT3, NF1, NRAS, KRAS, MAPK1, PTPN11, TP53*, — ингибиторы mTOR/PI3K (сиролимус). Использование указанных препаратов в сочетании с ПХТ позволяет достичь полной гематологической ремиссии, а дальнейшее развитие фармакоиндустрии может способствовать излечению больных.

При лечении групп высокого и промежуточного риска ОЛЛ рекомендовано использование аутологичной и аллогенной трансплантации костного мозга. Это обеспечивает иммунное уничтожение лейкозных клеток (в т. ч. лейкозных стволовых) донорскими Т лимфоцитами, однако, следует помнить, что при этом уничтожаются и нормальные стволовые кроветворные клетки, что требует их восполнения донорскими.

- Сопутствующая (сопроводительная) терапия.

С целью успешного проведения ПХТ пациент в течение 1–3 сут должен пройти специальную подготовку, направленную на снижение гиперлейкоцитоза до уровня $10-20 \times 10^9/\text{л}$ (аппаратный лейкоцитозферез, дексаметазон), коррекцию водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния, устранение коагулопатий и тромбоцитопении (переливание лечебной дозы концентрата тромбоцитов при уровне тромбоцитов в крови $< 10 \times 10^9/\text{л}$ — заместительная терапия), ликвидацию или уменьшение степени анемии и гипоксемии (при уровне гемоглобина в крови $< 80-90 \text{ г/л}$), излечение инфекций и коррекцию коморбидных заболеваний, профилактику мочекаменной болезни (аллопуринол, расбуриказа), предотвращение синдрома чрезмерного лизиса клеток опухоли. Кроме того, должно быть проведено HLA-типирование ОЛЛ, приняты меры по сохранению репродуктивной функции (криоконсервирование спермы или яйцеклеток, если позволяет клиническая ситуация), обеспечен постоянный венозный доступ и предоставлена психологическая поддержка.

Лечение ХЛЛ

В настоящее время ХЛЛ относят к разряду неизлечимых заболеваний. Однако возможность выздоровления может стать реальной в связи с развитием молекулярно-генетических методов исследования и созданием новых фармакологических препаратов [3].

Вопрос о показаниях к началу лечения ХЛЛ остается важным и не до конца решенным. По отношению к пациентам на ранних (0–I по K. Rai или A по J. Binet) стадиях ХЛЛ применима наблюдательно-выжидательная стратегия (Watch and Wait). Существуют следующие показания к началу терапии:

- связанные с болезнью конституциональные симптомы (слабость, повышенная ночная потливость, снижение массы тела $> 10\%$ за 6 мес);
- признаки недостаточности костного мозга, связанные с его инфильтрацией клетками ХЛЛ (уровень гемоглобина $< 110 \text{ г/л}$, тромбоцитов — $< 100 \times 10^9/\text{л}$);
- прогрессирующий лимфоцитоз с увеличением количества лимфоцитов более чем на 50% за 2 мес;
- массивная или прогрессирующая лимфаденопатия и/или гепатоспленомегалия;
- рекуррентные инфекции;
- иммунопатологические осложнения, резистентные к глюкокортикостероидам;
- III–IV стадии ХЛЛ по K. Rai или стадия C по J. Binet.

Эффективными и успешно используемыми препаратами для лечения ХЛЛ считаются:

- препараты алкилирующего действия (хлорамбуцил, циклофосфамид) в режимах монотерапии и в комбинации с другими средствами;
- аналоги пуриновых нуклеотидов (флударабин, кладрибин);
- бендамустин, имеющий сходство структуры с алкилирующими препаратами и с аналогами пурина;
- генно-инженерные биологические препараты для таргетной терапии — ритуксимаб (анти-CD20 антитело), алемтузумаб (анти-CD52 антитело), гуманизированные анти-CD20 антитела (обинутузумаб, офатумумаб); ингибитор тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), ингибитор δ -изоформы фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K δ ; иделалисиб); изучается возможность применения ингибитора киназы Syk (фостаматиниб) и мультикиназного ингибитора (дазатиниб); ингибиторы белков семейства Bcl2 (Bcl-XL, Bcl2, Bcl-w и Bcl-B) — генасенс (облимерсен натрия, G3139), навитоклак и пан-Bcl2-антагонист (обатоклак мезилат) и др.;
- при наличии иммунных аутоагрессивных реакций применяют глюкокортикостероиды.

В настоящее время указанные выше препараты применяются в виде монотерапии и/или комбинированных схем ПХТ. Эффективной и распространенной стала терапия по программе R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид). Аналогичная схема с включением кладрибина вместо флударабина показала сходную эффективность и безопасность. Широко используются также бендамустинсодержащие режимы.

Из других современных препаратов используются олертузумаб (B-селективное гуманизированное анти-

CD37 антитело), лумиликсимаб (анти-CD23 молекула), ATRA (активатор каспазы 3), антипролиферативные ингибиторы гистоновой деацетилазы (панобиностат и вориностат), ингибитор PI3K/АКТ/mTOR эверолимус, проапоптотический препарат ресвератрол, протеасомные ингибиторы лактацистин, MG132 и бортезомиб, антибиотик тетрокацин А, выделенный из актиномицетов, а также пуриновый аналог неларабин — аналог гуанозина. С помощью генных технологий созданы модифицированный рецептор к опухолеспецифическому антигену CD19 — CART19, а также аденовирусный вектор Ad-CD154, способный превратить лейкозные клетки в активные антигенпрезентирующие клетки, экспрессирующие CD40L (CD154), что способствует стимуляции цитотоксических Т лимфоцитов.

Применение аблятивной аллогенной трансплантации костного мозга у больных ХЛЛ сопровождается высокой смертностью, в связи с чем оно ограничено. Возможны мини-трансплантации в немиелоаблятивном режиме и инфузии донорских лимфоцитов как методы выбора у пациентов с рецидивами заболевания и с del (17p) при наличии адекватного донора [3].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ORCID

П.Ф. Литвицкий <http://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Neoplastic proliferation of white cells*. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Ed. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 586–622.
2. Владимирская Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкогенеза. Цикл лекций. — М.: Династия; 2007. — 152 с. [Vladimirskaia EB. *Mekhanizmy krovetvoreniya i leukomogeneza. Tsikl lektsii*. Moscow: Dinastiya; 2007. 152 p. (In Russ).]
3. *Гематология: национальное руководство* / Под ред. Руквицына О.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 776 с. [*Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Ed by Rukavitsyn O.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 776 p. (In Russ).]
4. *Клиническая онкогематология. Руководство для врачей* / Под ред. Волковой М.А. 2-е изд. — М.: Медицина; 2007. — 1120 с. [*Klinicheskaya onkogematologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Volkova M.A. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2007. 1120 p. (In Russ).]
5. *Руководство по гематологии* / Под ред. Воробьева А.И. 4-е изд. — М.: Ньюдиамед; 2007. — 1275 с. [*Rukovodstvo po gematologii*. 4th ed. Ed by Vorob'ev A.I. Moscow: N'yudiamed; 2007. 1275 p. (In Russ).]
6. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов // *Клиническая онкогематология*. — 2012. — Т. 5. — № 3. — С. 165–185. [Kopin B.P. Modern concepts of the mechanisms of tumor growth: similarities and differences between solid tumors and leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012;5(3):165–185. (In Russ).]
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
9. Tosi S, Mostafa Kamel Y, Owoka T, et al. Paediatric acute myeloid leukaemia with the t(7;12)(q36;p13) rearrangement: a review of the biological and clinical management aspects. *Biomark Res*. 2015;3:21. doi: 10.1186/s40364-015-0041-4.
10. Луговская С.А., Почтарь М.Е. *Гематологический атлас*. 4-е изд., доп. — Тверь: Триада; 2016. — 434 с. [Lugovskaya SA, Pochtar' ME. *Gematologicheskii atlas*. 4th ed, enlarged. Tver: Triada; 2016. 434 p. (In Russ).]
11. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015;125(26):3977–3987. doi: 10.1182/blood-2015-02-580043.

ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (4) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

1. Гемобластозами являются: (7)

- 1) миелолейкоз
- 2) миелобластный лейкоз
- 3) лимфобластный лейкоз
- 4) лимфосаркома
- 5) лимфома Беркитта
- 6) лимфолейкоз
- 7) карцинома
- 8) эритремия
- 9) рабдомиосаркома

2. Лейкоз — это: (2)

- 1) доброкачественная опухоль
- 2) злокачественная опухоль
- 3) диффузная опухоль из клеток гемопоэтической ткани костного мозга
- 4) диффузно поражает органы и ткани, содержащие гемопоэтические клетки, до этапа метастазирования
- 5) солидная опухоль из клеток гемопоэтической ткани

3. Об опухолевой природе острых лейкозов свидетельствуют: (4)

- 1) активация нормальных ростков кроветворной ткани
- 2) инфильтративный рост
- 3) интоксикация организма
- 4) метастазирование
- 5) клеточный атипизм
- 6) гиперальбуминемия
- 7) опухолевая прогрессия

4. При лейкозах в периферической крови всегда можно обнаружить бластные лейкозные клетки: (1)

- 1) да
- 2) нет

5. Лейкоз вызывают: (5)

- 1) реципрокная транслокация между хромосомами 22 и 9
- 2) аберрация хромосомы 1
- 3) полициклические углеводороды
- 4) ионизирующая радиация
- 5) инфракрасные лучи
- 6) вирусы

6. Наиболее частыми причинами смерти при лейкозах являются: (4)

- 1) инфильтрация жизненно важных органов лейкозными клетками
- 2) кровоизлияния в жизненно важные органы
- 3) сепсис
- 4) кахексия
- 5) анемия
- 6) пневмония

7. Развитие анемии при лейкозе вызывают или потенцируют: (3)

- 1) угнетение эритропоэза
- 2) вытеснение эритробластного ростка лейкозными клетками
- 3) снижение свертываемости крови
- 4) образование гемолизина
- 5) усиление образования внутреннего фактора Касла
- 6) внекостномозговое метастазирование

8. Иммунодепрессия развивается: (6)

- 1) при остром мегакариобластном лейкозе
- 2) остром эритробластном лейкозе
- 3) хроническом миелолейкозе
- 4) хроническом лимфолейкозе
- 5) остром миелолейкозе
- 6) остром лимфолейкозе

9. Бластный криз при лейкозах характеризуется: (3)

- 1) резким усилением размножения бластных клеток в кроветворных органах
- 2) усиленным размножением мегалобластов
- 3) резким усилением аутоиммунного разрушения клеток лейкозного кроветворного ростка
- 4) блоком созревания бластных клеток
- 5) усилением транспорта бластных клеток из кроветворных органов в кровь

10. Для хронического лимфолейкоза характерны: (3)

- 1) наличие не менее 40% лимфобластов
- 2) наличие нейтрофилов с токсогенной зернистостью
- 3) наличие большого числа лимфобластов
- 4) абсолютный и относительный лимфоцитоз
- 5) анемия
- 6) нейтрофилия
- 7) нейтропения

11. Использование цитостатиков для лечения лейкозов в недостаточной дозировке может ускорить развитие опухолевой прогрессии, потому что: (1)

- 1) усиливается скорость деления лейкозных клеток в костном мозге
- 2) в значительной степени подавляется пролиферация неизмененных клеток костного мозга
- 3) возможен отбор из лейкозных клеток наиболее злокачественных клонов

12. К факторами, вызывающим геморрагический синдром при лейкозах, относятся: (2)

- 1) повышение активности антикоагулянтов, в т.ч. гепарина
- 2) образование экстрамедуллярных очагов кроветворения в стенках сосудов, их «лейкозная инфильтрация»
- 3) значительная эритропения
- 4) гемоконцентрация
- 5) тромбоцитопения

13. Снижение эффективности иммунитета при хронических лимфолейкозах является результатом: (3)

- 1) подавления интенсивности бласттрансформации лимфоцитов
- 2) увеличения числа Т лимфоцитов
- 3) снижения синтеза Ig опухолевыми лимфоцитами
- 4) уменьшения титра Ig, синтезируемых нормальными лимфоцитами
- 5) внекостномозгового метастазирования лейкозных клеток
- 6) повышения титра антиэритроцитарных АТ

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА К ЛЕКЦИИ

Девушка Ф., 18 лет, поступила в клинику с диагнозом «Рецидивирующая бронхопневмония». Жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, одышку; эпизодические носовые кровотечения, кровоточивость десен; немотивированные приступы лихорадки фебрильного типа.

При осмотре: бледность кожи и слизистых оболочек; слабая иктеричность склер; регионарные узлы увеличены; границы печени и селезенки умеренно увеличены.

Рентгенологически: признаки правосторонней бронхопневмонии; увеличение прикорневых лимфоузлов.

Фрагмент анализа крови			
Hb	94 г/л	Эритроциты	$3,1 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0,9	Ретикулоциты	0,8%
Тромбоциты	$115 \times 10^9/л$	Лейкоциты	$58 \times 10^9/л$

В крови: повышение уровня непрямого билирубина, наличие антиэритроцитарных и антитромбоцитарных антител, уровень γ -глобулинов снижен.

ВОПРОСЫ

1. Каково Ваше заключение по результатам анализа фрагмента гемограммы в сопоставлении с клиническими симптомами у Ф.?
2. Можно ли в данном случае ограничиться заключением о наличии у Ф. лишь пневмонии?
3. Наличие каких еще форм патологии можно допустить у Ф.?
4. Какие дополнительные данные необходимы Вам для уточнения заключения?
5. Каковы механизмы развития симптомов у Ф.?
6. Что могло стать фактором риска развития бронхопневмонии?

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧЕ

1. У Ф. анемия нормобластическая (мегалобласты отсутствуют), нормохромная (цветовой показатель 0,9), регенераторная; тромбоцитопения; значительный лейкоцитоз.
2. Ограничиться заключением о наличии у Ф. пневмонии нельзя, т.к. у нее имеются признаки поражения печени и системы крови. Следовательно, у Ф. может быть несколько форм патологии.
3. У Ф. возможны инфекционные заболевания (например, туберкулез, краснуха), патология печени, иммунопатологические состояния, патология системы крови.
4. Для уточнения заключения о формах патологии у Ф. необходимо выполнить полный анализ крови; провести морфологическое исследование мазков периферической крови, исследовать миелограмму; провести иммунофенотипирование; выполнить КТ-исследование (или рентгенологическое) органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости.

Дополнительное исследование крови показало:			
Лейкоциты	$58,5 \times 10^9/л$	Миелоциты	0%
Метамиелоциты	0%	Палочкоядерные	1,5%
Сегментоядерные	17%	Базофилы	0%
Эозинофилы	0,5%	Лимфобласты	1,5%
Лимфоциты	78%	Моноциты	1,5%

В мазке крови обнаружены тени Боткина–Клейна–Гумпрехта (клетки лейколиза).

В миелограмме: признаки гиперплазии лимфоидной ткани.

В пунктате лимфоузла корня правого легкого обнаружен клеточный полиморфизм, лимфобласты.

Имунофенотипирование: иммунофенотип лимфоцитов CD19+CD5+CD20+CD23+.

Совокупность данных: наличие лимфобластов в периферической крови в сочетании с увеличением числа лимфоцитов, обнаружением в мазке крови теней Боткина–Клейна–Гумпрехта (т.е. лимфобластов); признаки угнетения миело- и эритропоэза; гиперплазия лимфоидной ткани (данные миелограммы и КТ-исследования). Характерный иммунофенотип В лимфоцитов дает основание сделать заключение о генерализованном поражении системы кроветворения: у пациентки развилась лейкемическая форма хронического лимфолейкоза. Гемобластоз — основная форма патологии у Ф. Другие формы патологии — анемия, тромбоцитопения, экстрамедуллярные очаги опухолевого гемопоэза (в лимфоузлах, печени, селезенке), эпизоды лихорадки, геморрагический синдром, бронхопневмония — симптомы лейкоза.

5. Анемия является следствием иммуноагрессивного гемолиза эритроцитов (вторичная гемолитическая анемия), что сопровождается иктеричностью склер у Ф. При лимфолейкозе обычно наблюдается образование аутоагрессивных лимфоцитов с нарушенной (опухолевой) генетической программой. Анемия может потенцироваться дефицитом трансферрина и уменьшением запаса железа (поражение печени, кровотечения), а также метаплазией красного костного мозга.

Геморрагии — результат тромбоцитопении (вследствие разрушения кровяных пластинок аутоантителами и наличия экстрамедуллярных очагов гемопоэза в стенках сосудов).

Одышка обусловлена бронхопневмонией. Нарушение вентиляции легких вызывается также увеличением прикорневых лимфоузлов, сдавливающих и деформирующих бронхи.

Увеличение печени, селезенки и лимфоузлов обусловлено их инфильтрацией лейкозными клетками и формированием в них экстрамедуллярных очагов опухолевого гемопоэза.

Развитие лихорадки связано с образованием вторичных пирогенов (ФНО α и др.).

Слабость, утомляемость являются признаком общетоксикационного синдрома у пациентки.

6. Фактором риска развития бронхопневмонии является состояние иммунодефицита у Ф.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

1 — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	8 — 1, 2, 3, 4, 5, 6
2 — 2, 3	9 — 1, 4, 5
3 — 2, 4, 5, 7	10 — 4, 5, 7
4 — 2	11 — 3
5 — 1, 2, 3, 4, 6	12 — 2, 5
6 — 1, 2, 3, 6	13 — 1, 3, 4
7 — 1, 2, 4	