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 лейкемическая 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, мельфолана, мустергена) 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. Хаитова. – М.: М-Студио, 2008. – 248 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. Жаворонок Т.В. Участие системы глютатиона в поддержании функционального состояния нейтрофилов при остром воспалении // Бюллетень сибир. медицины. – 2010. – № 5. – С. 28–32.

5. Зайчик АШ. 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. Патофизиология: учебник. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 496 с.

10. Патофизиология: 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. Патофизиология 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. – 7th ed. / Editet by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. – Philadelphia, Pennsylvania. – Elserier, 2005. – P. 193–267.

15. 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 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 миеломонобластный лейкозы. Эти два лейкоза имеют лишь гистохимические различия, в то время

как их морфологическая и клиническая картины практически одинаковы. В литературе эту группу лейкозов объединяют понятием «нелимфобластные» (вместе с промиелоцитарным, монобластным, мегакариобластным лейкозами и эритромиелозом). У взрослых нелимфобластные лейкозы составляют примерно 85% всех острых лейкозов.

В этиологии ОМЛ и ОММЛ установлена роль радиации, воздействие ряда мутагенов, алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы 11, предсуществующих прелейкемических синдромов – болезни Маркиафава-Микели, Вакеза, миелодиспластичеких рефрактерных анемий.

Латентный период при ОМЛ составляет от 5 до 10 лет. ОМЛ – болезнь относительно молодых пациентов в возрасте от 15 до 40 лет.

Картина крови при остром миелобластном и миеломонобластном лейкозах отличается большим разнообразием. В остром периоде заболевания количество бластных элементов в периферической крови достигает высоких цифр (до 90% и более), промежуточные и зрелые клетки белой крови представлены незначительно, выражено «лейкемическое зияние».

Одновременно отмечаются анемия нормо- или гиперхромного типа, тромбоцитопения различной степени выраженности, нормальная или незначительно-ускоренная СОЭ, анизоцитоз, пойкилоцитоз. Количество лейкоцитов в периферической крови может быть различным, в зависимости от формы лейкоза. Характерной особенностью острого миелобластного и миеломонобластного лейкозов является отсутствие эозинофильно-базофильной ассоциации.

При ОМЛ (чаще при М1 и М2 подтипах) в цитоплазме бластов и более зрелых клеток появляются тельца Ауэра – палочковидные азурофильные гранулы красноватого цвета. Прогностической и диагностической особенностью М3 служит обязательная для всего атипического клона хромосомная мутация типа t 15–17 с экспрессией химерного белка PML-RAR, обуславливающего автономный рост злокачественного клона.

Развернутая стадия острого миелобластного и миеломонобластного лейкоза характеризуется выраженной лейкозной инфильтрацией селезенки, печени, легких, яичек, кожи, почек, периферических нервов и др.

Частота ремиссий при остром миелобластном и миеломонобластном лейкозах составляет в условиях современной терапии 60–80%. Продолжительность ремиссии до двух лет. В молодом возрасте прогноз несколько лучше.

Основные клинические признаки ОМЛ:

1. Анемия (в 90% наблюдения)
2. Тромбоцитопения (80-90% наблюдения)
3. Рецидивирующие инфекции
4. Геморрагический синдром
5. Инфильтрация десен и развитие гингивита
6. Нейролейкемия – инфильтрация бластных мозговых оболочек и менингеальный синдром
7. Лейкостаз – синдром окклюзии сосудов агрегатами лейкоцитов при лейкемических формах лейкозов
8. Неспецифический синдром в виде потери веса, слабости, утомляемости, одышки, связанные с развитием анемии и аутоинтоксикации
9. Боли в костях и суставах
10. Органомегалия за счет инфильтрации органов лейкемическими клетками.

Острый промиелоцитарный лейкоз. Острый промиелоцитарный лейкоз впервые описан в 1964 г. Свое название «промиелоцитарный» он получил из-за внешнего сходства опухолевых клеток с промиелоцитами, однако по морфологическим и гистохимическим особенностям лейкозные клетки отличаются от промиелоцитов.

У взрослых эта форма лейкоза встречается в 3,8% случаев, у детей крайне редко.

Особенностью острого промиелоцитарного лейкоза является резко выраженный геморрагический синдром, который часто бывает одним из первых проявлений болезни. Геморрагии возникают на местах травм, отмечаются носовые, маточные кровотечения, кровоизлияния в жизненно важные органы. В развитии геморрагий важная роль принадлежит самим лейкозным клеткам, содержащим на своей поверхности и в цитоплазматических гранулах избыток тромбопластина. Распад этих клеток, выход тромбопластина и лизосомальных протеаз во внеклеточную среду провоцируют развитие ДВС-синдрома.

В периферической крови и костномозговом пунктате преобладают клетки типа промиелоцитов, характеризующиеся выраженным полиморфизмом.

Течение заболевания отличается злокачественностью. Частота ремиссий в последнее время значительно возросла и, по данным разных авторов, превышает 80%.

Острый лимфобластный лейкоз. Острый лимфобластный лейкоз значительно чаще встречается в детском и юношеском возрастах (85% всех острых лейкозов), его пик приходится на 2–4 года, а у взрослых эта форма лейкоза встречается у 10–15% больных.

Особенностью лимфобластоза у детей является массивное поражение всех групп лимфатических узлов, селезенки, вилочковой железы, нередко со значительным их увеличением. При распространении процесса пролифераты появляются в желудочно-кишечном тракте, почках, ЦНС, половых органах. Нередко они распространяются на перикард, плевру, ткань легких. Разрастание опухолевых клеток в костном мозге приводит к появлению сильных болей в костях – оссалгий.

Касаясь гематологической характеристики лимфобласто-зов, следует отметить преобладание в лейкоцитарной формуле лимфобластов на фоне высокого лейкоцитоза, возникновение лейкемического провала. Выражены анемия и тромбоцитопения, гранулоцитопения, а также гипоксемический ишемический синдромы, ИДС и рецидивирующие инфекции.

Изучение Т- и В-маркеров на бластных клетках острого лимфобластного лейкоза показало, что он представляет собой неоднородную группу. Выделяют следующие формы острого лимфобластного лейкоза: В-форма и пре-В-форма, Т-форма и пре-Т-форма. Наиболее часто острый лимфобластный лейкоз (в 75%) случаев представлен пре-В-клонами (L1), в 20-25% Т-клонами (L2).

В соответствии с иммунологической классификацией EGIL Европейской группы по изучению острых лейкозов (1995) В-линейные лейкозы разделяются на четыре подгруппы:

BI (про В) ОЛЛ с экспрессией CD_{19}^{+} и/или CD_{79}^{+}, CD_{22}^{+} антигенов.

BII (common) ОЛЛ с экспрессией CD_{10}^{+} антигенов.

BIII (пре В) ОЛЛ с экспрессией цитоплазматической μ-цепи $^{+}$.

BVI (зрелый В) ОЛЛ с экспрессией поверхостных моноклональных Ig M по ḳ или λ-типу.

В 1–2% наблюдений неопластические клоны представлены В-клетками.

Форма пре-В-лимфолейкоз имеет наилучший прогноз, при этом у 80–90% пациентов при адекватном лечении возникает стойкая ремиссия (более 5 лет).

В случае развития лейкоза 3-го типа на фоне онкогенной трансформации В-клеток отмечается возможность нестойкой ремиссии на фоне адекватной терапии у 50% пациентов.

При Т-клеточной форме вероятность стойкой ремиссии отмечена почти у 50% пациентов.

Около 5% детей и около 30% взрослых людей с ОЛЛ имеют филадельфийскую хромосому, наличие которой определяет худший прогноз течения заболевания.

Острый мегакариобластный лейкоз. Острый мегакариобластный лейкоз относится к редким вариантам острых лейкозов, отличается злокачественностью течения, характерными особенностями морфологии лейкозных клеток, а также появлением недифференцированных бластов. С помощью электронной микроскопии в бластных клетках удается обнаружить миелопероксидазу, локализованную по специфическому для тромбоцитов типу, что и позволяет установить диагноз острого мегакариобластного лейкоза.

В периферической крови и костном мозге при указанной форме лейкоза отмечается невысокий процент бластных клеток, часто встречаются уродливые мегакариоциты, осколки ядер мегакариоцитов и скопления тромбоцитов. Уровень тромбоцитов в крови достигает высоких цифр (1 000 000–1 500 000 в 1 мкл и более). Одновременно отмечается подавление нормальных ростков миелопоэза. Прогноз неблагоприятный.

Острый макрофагальный лейкоз (макрофагальная саркома). Острый макрофагальный лейкоз относится к группе опухолевых заболеваний, которые чаще начинаются с внекостномозговых поражений. Если опухоль представлена бластными клетками, то чаще всего локализуется в лимфатической ткани; если опухоль состоит из дифференцированных клеток, – локализация в любом органе и ткани.

Субстратом опухоли являются макрофагальные бласты, а также более зрелые элементы – промакрофаги, макрофаги. В связи с гемофагоцитарной активностью клеток опухоли быстро прогрессируют гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия (своеобразная цитопения фагоцитарного потребления). Метастазируя в костный мозг, эта опухоль дает картину острого макрофагального лейкоза. Прогноз неблагоприятный.

Острый монобластный лейкоз. **У** взрослых эта форма острого лейкоза встречается в 6,3% всех острых лейкозов, у детей – в 2,6%. При монобластном лейкозе в периферической крови и костном мозге обнаруживаются крупные бластные клетки, цитохимические особенности которых свидетельствуют об их принадлежности к элементам моноцитарной природы. Иногда такие клетки встречаются только в костном мозге, а в периферической крови имеются более зрелые элементы.

Гематологическая картина характеризуется анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией. С выраженной нейтропенией связаны осложнения, наиболее часто встречающиеся при острых монобластных лейкозах, – некротические изменения слизистой оболочки рта и глотки, а также развитие гингивита.

Частота полных ремиссий при этой форме лейкоза составляет 60% и более.

Острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо). Частота эритромиелоза у взрослых составляет приблизительно 5% случаев всех острых лейкозов, у детей острый эритромиелоз встречается крайне редко.

Картина периферической крови характеризуется анемией (чаще гиперхромной), лейкопенией и тромбоцито-пенией. В периферической крови обнаруживаются эритрокариоциты и эритробласты, количество ретикулоцитов составляет 1–3%. В костномозговом пунктате содержится увеличенное количество клеток красного ряда, нередко дифференцировка опухолевых клеток сохранена до стадии оксифильных эритрокариоцитов или до эритроцитов. На более поздних стадиях болезни нарастает процент бластов в костном мозге, вплоть до полного вытеснения нормальных ростков кроветворения,

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