**ГЕМОБЛАСТОЗЫ И ЛЕЙКОЗЫ**

  ГЕМОБЛАСТОЗАМИ 0 называют группу опухолей, возн

икших из кроветворных клеток. 2 ОПУХОЛЬЮ 0 называют

плохо контролируемую организмом

плюс-ткань, которая возникла из одной мутировавшей клетки.

  ЛЕЙКОЗЫ  - это гемобластозы, при которых костный мозг повсе-

местно заселен опухолевыми клетками. ЛЕЙКОЗЫ  - опухоль, исходящая

из родоначальных (стволовых) кроветворных клеток с первичным по-

ражением костного мозга.

 Кроме лейкозов, в группу гемобластозов входят гематосаркомы,

возникшие из кроветворных клеток, но представляющие собой вне-

костномозговые разрастания бластных клеток. Несколько реже других

гемобластозов встречаются лимфоцитомы - опухоли, состоящие из

зрелых лимфоцитов или образованные разрастаниями, идентичными

лимфатическому узлу, но мало или совсем не поражающие костный

мозг. **ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ**

  Роль ионизирующей радиации. 0

 Весьма поучительна частота острых лейкозов среди больных

спондилезом, которым с целью обезбаливания облучали позвоночник.

  Роль химических мутагенов. 0 Возможность повышения частоты лей-

козов среди лиц, подвергшихся воздействию бензола, известна дав-

но.

 Роль вирусов. 0 К настоящему времени существует большой экспе-

риментальный материал по возможной вирусной природе лейкозов у

животных. В процессе экспериментальных исследований были выявлены

вирусные онкогены - гены, способные заставлять клетку непрерывно

пролиферировать после встраивания в ее геном.

  2Роль наследственности. 0 Лейкоз может возникнуть в семьях, где

уже наблюдались больные лейкозом аналогичной формы, зарегестриро-

ваны генетические дефекты с изменениями или без изменений хромо-

сом.

 2ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗОВ.

 - 6 -

 Понятие о патогенезе обычно связано с клиническими проявлени-

ями болезни. Однако для опухолей, особенно злокачественных, это

положение не всегда справедливо.

 Гемабластозы объединяет ряд общих черт, относящихся к катего-

рии первичных признаков. Прежде всего это своеобразная "систем-

ность" поражения, обусловленная ранним метастазированием опухоле-

вых клеток в органы кроветворения. Следующим важным признаком яв-

ляется угнетение нормального кроветворения и в первую очередь

ростка, послужившего источником опухолевого роста. Это понятно,

для того, чтобы возникла опухоль, состояляющие ее клетки должны

получить некоторые преимущества роста по сравнению со своими нор-

мальными гомологами.

  2Диссеминация лейкозных клеток 0 относится к первичным механиз-

мам патогенеза гемобластозов. Если раки и саркомы из некроветвор-

ных клеток дают метастазы обычно не на ранних этапах развития

опухоли, то при лейкозах способность к метастазированию по систе-

ме кроветворения проявляется с самого начала, т.к. источником

опухолевого роста служат ближайшие потомки стволовой клетки, в

норме способные выходить в кровь и образовывать колонии повсюду в

кроветворной ткани. Даже на самых ранних этапах болезни, когда

при случайном исследовании крови обнаруживаются единичные бласт-

ные клетки, в любом участке костного мозга они уже обычно состав-

ляют десятки процентов.

 Если метастатический путь распространения рака всегда казался

несомненным, хотя бы по морфологической однотипности метатстазов

и основной опухоли, то для лейкозов такое метастатическое расп-

ространение опухолевых клеток представляется невозможным. Вопрос

был разрешен доказательством клоновой сущности гемобластозов.

  2Клоновое происхождение гемобластозов. 0 Само по себе подтверж-

дение роли мутации в происхождении ряда лейкозов и гематосарком

служит серьезным основанием для представления о том, что лейкоз-

ные клетки являют собой клон - потомство одной мутировавшей клет-

ки и несут в себе признаки первоначально мутировавшей клетки.

 Хромосомный анализ острых лейкозов, возникших у больных эрит-

ремией, леченных радиоактивным фосфором, выявил однозначные спе-

цифические хромосомные изменения в опухолевых клетках (например,

кольцевые хромосомы). Это является прямым следствием радиационно-

го воздействия и доказательством мутационной природы этих форм

острого лейкоза, их происхождения из одной клетки.

 При хроническом лимфолейкозе также обнаружена однотипность

лейкозных клеток в каждом конкретном случае по цитоплазматическо-

му и поверхностному иммуноглобулину.

 Установлены следующие отличия лейкозной клеточной популяции

от нормальной:

 - 7 -

 1) асинхронизм процессов пролиферации и дифференциации

вследствие нарушения, а чаще блокады - дифференциации;

 2) большая продолжительность жизни;

 3) удлинение генерационного времени (времени клеточного или

митотического цикла) почти вдвое (до 48-84 часов) без значитель-

ного расширения периода синтеза ДНК - S-фазы;

 4) наличие в лейкозном клоне двух клеточных популяций - про-

лимерирующей и непролиферирующей.

 Показано, что одна пролиферирующая лейкозная клетка, утратив-

шая способность к дифференциации, но сохраняющая потенциальные

возможности к неконтролируемому числу клеточных делений, во много

раз превышающему регламентированное число делений нормальной

клетки (около 6), через 40 последовательных делений (в среднем за

3 месяца) дает огромное количество клеток - 10 512 0, массой около 1

кг. Прдполагается, что именно это число лейкозных клеток является

тем рубежом, с которого начинаются клинические проявления острого

лейкоза. В действительности этот происходит значительно медлен-

нее, потому что в митотическом цикле участвует лишь небольшая

часть лейкозных клеток - пролиферирующая субпопуляция.

 Приведенные данные позволяют утверждать, что в основе боль-

шинства лейкозов лежит не извращение деятельности всей системы

кроветворения, не нарушение созревания здоровых клеток, а появле-

ние вначале одной, а затем, из не, множества лейкозных клеток -

лейкозного клона.

  2Опухолевая прогрессия в патогенезе гемобластозов. 0 Впервые

концепция опухолевой прогрессии была выдвенута в 1949 году Фулд-

сом при изучении поведения опухоли молочной железы мышей.

 Общие положения опухолевой прогрессии были введены в лейкозо-

логию А.И.Воробьевым в 1965 г. Теперь представление об опухолевой

прогрессии существенно отличается от первоначального следующимим

особенностями: во-первых, доказана клональность лейкозов челове-

ка, следовательно, прогрессия должна анализировать поведение од-

ной группы клеток, возникших из одной клетки, т.е. первоначально

строго однородных; во-вторых, было показано, что в основе прог-

рессии лежит повышенная изменчивость, прежде всего хромосомная,

лейкозных клеток, приводящая к появлению в рамках первоначального

опухолевого клона новых мутантных клонов - субклонов, отбор кото-

рых и определяет изменчивость свойств опухоли.

 В последние годы продемонстрирована неслучайность, специфич-

ность этих хромосомных изменений и в ходе процесса, и в его прог-

рессии. В результате таких мутаций опухоль приобретает поликлоно-

вый характер. Дальше организм начинает "работать" против себя: из

множества субклонов патологических клеток, составляющих опухоль,

преимущественное размножение будет обеспечено наиболее автономным

 - 8 -

субклонам, а субклон, наиболее подвластные регулирующим системам

организма, в частности, гормональным влияниям, не получат возмож-

ности значительного роста. Здесь возможна некоторая аналогия с

естественным отбором, происходящим в природе.

 На настоящее этапе наших знаний патогенезе гемобластозов че-

ловека можно следующим образом свормулировать 2 закономерности их

 2опухолевой прогрессии.

 1. Гемобластозы, как правило, проходят две стадии: моноклоно-

вую (доброкачественную) и поликлоновую - появление субклонов

(злокачественную). Однако смена стадий происходит с неодинаковой

частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковым интер-

валом.

 2. Важнейшей особенностью гемобластозов является угнетение

нормальных ростков кроветворения, в первую очередь нормального

гомолога опухолевых клеток.

 3. Закономерна смена дифференцированных клеток, составляющих

опухоль при хронических лейкозах и лимфоцитомах, бластными, опре-

деляющими развитие бластного лейкоза, или гематосаркомы.

 4. Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматичес-

кая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровож-

дается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее

бластной трансформацией.

 5. Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять фер-

ментную специфичность цитоплазматических включений и становиться

морфологически и цитохимически неидентифицируемыми.

 6. Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпивает скач-

кообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и

большей по площади.

 7. Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкемизиро-

ваться, т.е. метастазировать в костный мозг.

 8. Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают

появление нового, адаптированного к данной ткани субклона, ме-

татстазы ведут себя в разных органах независимо, нередко они име-

ют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям.

 9. В условиях современной цитостатической терапии появление

резистентности опухоли к ранее эффектному лечению означает ка-

чественно новый этап в ее развитии. В рецидиве опухоль иногда

вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической тера-

пии, если пролиферируют клетки опухолевого клона, доминирующего

до рецидива.

 Лейкоз может последовательно проходить разные этапы прогрес-

сии, но иногда болезнь начинается с симптомов, которые свойствен-

ны конечному этапу: с угнетения нормальных ростков кроветворения,

образования опухолевых конгломератов из бластных клеток в разных

 - 9 -

органах или с резистентности к обычным цитостатическим препаратам.

 Каждый этап прогрессии представляет собой качественное изме-

нение клеток, причем нередкл лишь некоторой их части.

 Итак, опухолевая прогрессия представляет собой качественное

изменение в поведении и морфологии опухолевых клеток, возникающие

в результате повышенной изменчивости их генетического оппарата,

приводящие к развитию поликлоновости и отбору наиболее автономных

субклонов.

  2Принципы разделения злокачественных и доброкачественных опу-

 2холей системы крови. 0 Для разделения злокачественных и доброка-

чественных опухолей системы крови в качестве критерия принимается

наличие или отсутствие у гемобластозов свойств опухолевой прог-

рессии. Их отсутствие на протяжении длительного периода опухоле-

вого роста позволяет относить такой лейкоз к категории доброка-

чественных, тогда как злокачественные опухоли кроветворной систе-

мы обнаруживают закономерности опухолевой прогрессии. Очень важ-

ным признаком является клинический динамизм злокачественной опу-

холи, с одной стороны, и монотонное течение без проявления ка-

чественных сдвигов при доброкачественных - с другой.

 Данная дифференциация двух типов опухолей системы крови до

некоторой степени условна, т.к. одна и таже опухоль может быть и

доброкачественной (хронический миелолейкоз и лимфолейкоз на про-

тяжении большей части болезни), и злокачественной (те же лейкозы

в терминальной стадии, когда они трансформируются в острый лейкоз

или саркому).

  2Механизм угнетения нормального кроветворения при гемобласто-

 2зах. 0 Само по себе угнетение нормального гемопоэза при опухолях из

кроветворных клеток является важнейшим звеном их патогенеза.

 По-видимому, нет какого-то одного механизма угнетения нор-

мального кроветворения, таких механизмов может быть несколько.

Известно, что угнетение эритроцитопоэза и гранулоцитопоэза при

сублейкемическом миелозе связано с постепенным вытестением нор-

мального микроокружения кроветворной ткани за счет фиброза кост-

ного мозга, индуцируемого лейкозными клетками. Культуральные исс-

ледования показали, что и сыворотка больных, и сами лейкозные

клетки при разных формах лейкозов оказывают и подавляющее, и сти-

мулирующее влияние на рост культур как стромальных, так и кровет-

ворных клеток. Доказано, что лейкозные клетки способны избыточно

вырабатывать колониестимулирующий фактор, специфически сильнее

действующий на лейкозные, чем на нормальные, клетки-предшествен-

ники гемопоэза.

 Есть данные о том, что лейкозные клетки способны более актив-

но, чем нормальные, отвечать на ростовые факторы - лимфокины.

 Одни исследователи предполагают механическое вытеснение лей-

 - 10 -

козными клетками нормальных, другие - конкуренцию за питание нор-

мальной и патологической групп клеток. Не отрицая эти механизмы,

необходимо отметить специфичность этого феномена при лейкозах,

когда между распространенностью опухолевых клеток в костном мозге

и угнетением нормальных ростков нет отчетливой связи.

 Таким образом, развитие лейкоза можно представить схематичес-

ки как цепь событий, начинающихся с предшествующего лейкозу этапа

повышенной мутабельности нормальных кроветворных клеток, латент-

ного периода, в течение которого в одной из таких нормальных кле-

ток появляется специфическая мутация и активируется определенный

ген (или гены) ведущий к возникновению опухолевой клетки, к ее

безграничной моноклональной пролиферации, означающей развитие

доброкачественной стадии лейкоза в каком-то из кроветворных рост-

ков. Затем уже в опухолевой клетке случаются повторные мутации,

происходит отбор специфически мутировавших автономных субклонов,

ведущий к прогрессии и становлению злокачественной опухоли.

  2

 КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Еще в конце прошлого века все лейкозы по морфологии клеток

были разделены на две группы: 2 острые и хронические.

 Группу 2 острых лейкозов 0 объединяет общий признак: субстрат

опухоли составляют молодые, так называемые бластные клетки. Наз-

вание форм острого лейкоза происходит от названий нормальных

предшественников опухолевых клеток: миелобласты, эритробласты,

лимфобласты и др. Острый лейкоз из морфологически неидентифициру-

емых бластных клеток получил название недифференцируемого.

 В группу 2 хронических лейкозов 0 входят дифференцирующиеся опу-

холи системы крови. Основной субстрат этих лейкозов составляют

морфологически зрелые клетки.

По ФАБ-классификации острые лейкозы подразделены на 3 группы:

 I. Нелимфобластные миелогенные лейкозы:

Лимфобластные лейкозы:

 III. Миелопоэтические дисплазии или миелодиспластический

синдром (МДС).

2Классификация хронических лейкозов, 0 так же как и острых, под-

чинена практическим целям. Все хронические лейкозы отличает одна

особенность: они длительно (за редким исключением) остаются на

стадии моноклоновой доброкачественной опухоли.

 Будучи зрелоклеточными опухолями, хронические лейкозы обозна-

чаются по названиям зрелых и созревающих клеток, которые состав-

ляют субстрат опухоли. Выделяют следующие варианты хронических

лейкозов:

 1. Хронический миелолейкоз (вариант с Ph-хромосомой взрослых,

стариков и вариант без Ph-хромосомы).

 2. Ювенильный хронический миелолейкоз с Ph-хромосомой.

 3. Детская форма хронического миелолейкоза с Ph-хромосомой.

 4. Сублейкемический миелоз.

 5. Эритремия.

 6. Хронический мегакариоцитарный.

 - 12 -

 7. Хронический эритромиелоз.

 8. Хронический моноцитарный.

 9. Хронический макрофагальный.

 10. Хронический тучноклеточный.

 11. Хронический лимфолейкоз.

 12. Волосатоклеточный лейкоз.

 13. Парапротеинемические гемобластозы.

  2КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ.

 Острый лейкоз - заболевание из группы гемобластозов, злока-

чественная опухоль кроветворной ткани, исходящую из костного моз-

га, патоморфологическим субстратом которой являются лейкозные

бластные клетки,соответствующие родоначальным элементам одного из

ростков кроветворения.

 Клинические проявления острого лейкоза являются следствием

пролиферации и накопления злокачественных лейкозных бластных кле-

ток, количественно превышающих условный пороговый рубеж (около

1000 млрд), за которым истощаются компенсаторные возможности ор-

ганизма.

 Основой клинической симптоматики острого лейкоза служат про-

цессы гиперплазии опухолевой ткани и признаки подавления нормаль-

ного кроветворения. Хотя симптомы развернутой фазы нелеченного

острого лейкоза весьма разнообразны и охватывают почти все важ-

нейшие системы организма, однако основная клиническая картина

очерчена ярко и типично, она складывается из четырех основных

синдромов:

 1) гиперпластического;

 2) геморрагического;

 3) анемического;

 4) интоксикационного.

  2Гематологическая картина острых лейкозов.

 Картина крови в развернутой стадии острого лейкоза весьма ха-

рактерна. Помимо анемии (нормо- или гиперхромной, макроцитарной)

и тромбоцитопении, отмечаются изменения числа лейкоцитов в до-

вольно широких пределах: от 0,1 х 10 59 0/л до 100 х 10 59 0/л с преобла-

данием форм с нормальным и сниженным лейкопеническим (38%) или

сублейкемическим (44%) числом лейкоцитов. Лишь у 18% больных ко-

личество лейкоцитов превышает 50 х 10 59 0/л.

 Клеточный состав гемограммы и миелограммы чаще бывает моно-

морфным, представленным в основном бластными клетками. Зрелые

гранулоциты выявляются в виде единичных палочкоядерных и сегмен-

тоядерных нейтрофилов. Между бластными клетками и зрелыми грану-

лоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кро-

ветворении - лейкемическое зияние (hiatus leikemicus), характер-

 - 13 -

ная для острого лейкоза.

 При нелимфобластных лейкозах в периферической крови могут об-

наруживаться незрелые гранулоциты: промиелоциты, миелоциты, мета-

миелоциты, несколько маскирующие феномен лейкемического зияния.

Однако их количество невелико (обычно не более 10%), значительно

меньше, чем при хроническом миелолейкозе.

 У 20% больных отмечаются алейкемические формы заболевания

(отсутствие бластных клеток в гемограмме). Однако в этих случаях

состав периферической крови не остается нормальным. Как правило,

наблюдается панцитопения (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), в

гемограмме нарушаются клеточные соотношения, чаще за счет преоб-

ладания лимфоцитов. В таких случаях особую диагностическую цен-

ность имеет исследование костного мозга.

 В трепанате при острых лейкозах выявляют диффузную или круп-

ноочаговую инфильтрацию костного мозга бластными элементами с на-

рушением нормальных соотношений костномозгового кроветворения,

увеличением массы деятельного костного мозга, рассасыванием кости

и участками кровоизлияний.

  2Стадии острого лейкоза.

  2I стадия. Первая атака заболевания. 0 Эта стадия развернутых

клинических проявлений, первый острый период, охватывающий время

от первых клинических симптомов заболевания, установления диагно-

за, начала лечения до получения эффекта от проводимого лечения.

  2II стадия. Ремиссия. 0 Ремиссия острого лейкоза - это невилиро-

вание патологических проявлений процесса под воздействием проти-

волейкозной терапии, называемой терапией индукции. Различают пол-

ные и неполные ремиссии.

 В соответствии с международными критериями полной клинико-ге-

матологической ремиссией называется состояние, характеризующееся

полной нормализацией клинической симптоматии (длительностью не

менее 1 месяца), анализов крови и костного мозга с наличием в ми-

елограмме не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов.

Учитывая возможность миелотоксического воздействия терапии индук-

ции, в период становления ремиссии может быть незначительная ане-

мия (не ниже 100 г/л), лейкопения (не менее 1 х 10 59 0/л зрелых гра-

нулоцитов) и небольшая тромбоцитопения (не менее 100 х 10 59 0/л).

Ремиссия считается достигнутой при условии постепенной нормализа-

ции этих показателей.

 .