**Гемобластоз**

**Гемобластозы** представляют собой группу опухолей, развивающихся из кроветворных клеток. Основной патогенетический механизм представлен нарушениями созревания лейкоцитов вследствие блока дифференцировки. Нарушение созревания лейкоцитов с усилением лейкоцитопоэза развивается под воздействием некоторых онкогенных факторов, что может привести к тяжелым нарушениям размножения и дифференцировки кроветворных клеток с неконтролируемым размножением атипичных клеток, которые к тому же обладают низкой способностью к созреванию. Выход этих лейкоцитов из костного мозга в периферическую кровь происходит в результате нарушения костно-мозговой проницаемости.

Гемобластозы, при которых костный мозг инвазируется опухолевыми клетками, происходящими из кроветворной ткани, и которые приводят к диффузному поражению костного мозга называются *лейкозами.*

**Лейкоз**

*Лейкоз* представляет собой злокачественное новообразование из клеток, происходящих из кроветворных предшественников, имеющее в качестве общих проявлений обильную пролиферацию кроветворной ткани (*гиперплазию*), утраченную способность к дифференцировке и созреванию кроветворных клеток (*анаплазию*) и инвазию негемопоэтических тканей опухолевыми клетками (*метаплазию*).

Они характеризуются диффузным замещением костного мозга незрелыми, неопластическими, нерегулируемыми клетками, которые в большинстве высвобождаются в периферическую кровь, где их можно увидеть в большом количестве. Поскольку лейкемические клетки незрелые и плохо дифференцированные, они быстро размножаются и имеют большую продолжительность жизни, они мешают созреванию нормальных клеток крови, циркулируют в кровотоке, пересекают гематоэнцефалический барьер и проникают во многие ткани и органы. Обычно лейкемические клетки инфильтрируют печень, селезенку, лимфатические узлы и другие ткани по всему организму, что приводит к увеличению размеров этих органов.

**Этиология** лейкоза многосторонне изучена, но окончательно не выяснена.

В настоящее время существует множество теорий относительно этиологии лейкоза:

1. *Ятрогенные факторы*. Лучевая терапия и некоторые виды химиотерапии, применяемые для лечения рака, повышают риск последующего развития миелоидных и лимфоидных новообразований. Эта связь обусловлена мутагенным действием ионизирующего излучения и химиотерапевтических препаратов на гематолимфоидные прогениторные клетки. В экспериментальных условиях у лабораторных животных лейкоз может быть воспроизведен с помощью радиации.
2. *Химические факторы* - у лабораторных животных можно вызвать лейкоз путем введения некоторых химических канцерогенных веществ. Установлено, что лейкоз чаще встречается у людей, которые в течение жизни работали в химической промышленности, имея непосредственный контакт с бензолом и другими органическими растворителями.
3. *Роль вирусов*. Три лимфотропных вируса - вирус Т-клеточного лейкоза человека-1 (HTLV-1), вирус Эпштейна-Барр (EBV) и вирус герпеса саркомы Капоши/вирус герпеса человека-8 (KSHV/HHV-8) - были названы возбудителями некоторых лимфом. HTLV-1 связан с Т-клеточной лейкемией/лимфомой взрослых. EBV обнаруживается в подгруппе лимфом Буркитта, 30-40 % лимфом Ходжкина (HL), многих В-клеточных лимфомах, возникающих при Т-клеточном иммунодефиците, и редких NK-клеточных лимфомах. Помимо саркомы Капоши, KSHV ассоциируется с необычной В-клеточной лимфомой, которая проявляется в виде злокачественного выпота, часто в плевральной полости.
4. *Наследственные генетические факторы*. Лица с генетическими заболеваниями, способствующими нестабильности генома, такими как синдром Блума, анемия Фанкони и телеангиэктазия, подвержены повышенному риску развития острого лейкоза. Кроме того, синдром Дауна (трисомия 21) и нейрофиброматоз I типа связаны с повышенной заболеваемостью лейкемией в детском возрасте.
5. *Хроническая иммунная стимуляция*. Некоторые агенты окружающей среды, вызывающие локализованную хроническую иммунную стимуляцию, предрасполагают к развитию лимфоидной неоплазии, которая почти всегда возникает в воспаленной ткани. В качестве примера можно привести ассоциации между инфекцией *H. pylori* и желудочными В-клеточными лимфомами, а также глютен-чувствительной энтеропатией и кишечными Т-клеточными лимфомами. Это можно сравнить с ВИЧ-инфекцией, которая ассоциируется с повышенным риском развития В-клеточных лимфом, которые могут возникать практически в любом органе. На ранних стадиях заболевания дисрегуляция Т-клеток при ВИЧ-инфекции вызывает системную гиперплазию В-клеток герминального центра, что ассоциируется с повышенной частотой возникновения В-клеточных лимфом герминального центра. На поздних стадиях инфекции (синдром приобретенного иммунодефицита) тяжелый Т-клеточный иммунодефицит еще больше повышает риск развития В-клеточных лимфом, особенно тех, которые связаны с EBV и KSHV/HHV-8.
6. *Курение.* Заболеваемость острой миелоидной лейкемией увеличивается в 1,3-2 раза у курильщиков, предположительно из-за воздействия канцерогенов, таких как бензол, содержащихся в табачном дыме.

Итак, в заключение следует отметить, что каждая конкретная форма лейкоза может быть обусловлена как экзогенными факторами, так и эндогенной предрасположенностью, но чаще всего имеет место сочетание этих факторов.

**Патогенез лейкоза** включает в себя следующие явления и патологические процессы:

1. Опухолевая атипия;
2. Клональное происхождение;
3. Опухолевая прогрессия.

**Опухолевая атипия** - Первой особенностью патогенетики лейкозов является трансформация генетической нормальной программы клетки в программу опухолевой атипии, обусловленной изменениями на уровне генома под воздействием опухолевых факторов. При лейкозе нормальные кроветворные клетки замещаются *лейкемическими*. Эти клетки только внешне похожи на нормальные, на самом деле их хромосомная структура изменена, что придает им злокачественные свойства. Основными формами клеточной атипии являются: ростовая, структурная, биохимическая и функциональная.

***Атипия роста***характеризуется тем, что в костном мозге происходит процесс патологического "омоложения" кроветворных клеток, обусловленный диффузным ростом бластных клеток - атипичных лейкемических клеток помимо нормальных кроветворных клеток. Бластные атипичные клетки при лейкозе лишь внешне имитируют нормальные клетки, на самом деле они характеризуются высокой пролиферативной активностью при снижении или даже прекращении процесса созревания. Исследование костного мозга показывает, что более 20 % медуллярных клеток являются "бластными" лейкемическими клетками. В них можно обнаружить диссоциацию между созреванием ядра и цитоплазматических органелл. Можно засвидетельствовать наличие телец Ауэра, выраженную базофилию цитоплазмы, интенсивную азурофильную грануляцию (первичные гранулы), при этом дифференцировка вторичных гранул нарушена.

**Периферическая кровь при лейкозах характеризуется комплексом характерных изменений:**

1. **Инвазия в кровь бластных клеток** в результате усиленной пролиферации атипичных лейкемических клеток. Происходит усиленный выход этих клеток из костного мозга в результате повышения проницаемости гисто-гематического барьера. Наличие лейкемических клеток в периферических тканях свидетельствует о безусловном диагнозе лейкоза, а при инвазии периферической крови бластными клетками - об остром лейкозе.

**В зависимости от общего количества лейкоцитов и бластных клеток в периферической крови различают следующие формы лейкоза:**

* *Лейкемический лейкоз* - характеризуется повышением количества лейкоцитов выше 100000/мм3 в сочетании с очень большим количеством бластных лейкемических клеток в периферической крови;
* *Сублейкемический лейкоз* - характеризуется повышением количества лейкоцитов до 80000/мм3, связанным с большим количеством лейкемических бластных клеток в периферической крови;
* *Лейкоцитопенический лейкоз* - характеризуется снижением количества лейкоцитов ниже 5000/мм3, связанным с наличием лейкемических бластных клеток в периферической крови;
* *Алейкемический лейкоз* - характеризуется нормальным количеством лейкоцитов - 5000-6000/мм3, отсутствием лейкемических бластных клеток в периферической крови, но повышенным количеством атипичных лейкемических бластных клеток в костном мозге. **Наличие так называемого *"Hiatus leukemicus*"**

1. - гематологического симптома, характерного для острого миелобластного лейкоза, характеризующегося инвазией в периферическую кровь бластных лейкемических клеток, которые циркулируют вместе со зрелыми клетками, а промежуточные молодые лейкоциты (промиелоциты, миелоциты) отсутствуют. Этот феномен отражает нарушения пролиферации лейкемических клеток и блокировку их созревания.
2. **Наличие так называемой "*эозино-базофильной ассоциации*"** - гематологического симптома, характерного для хронического миелоидного лейкоза, характеризующегося одновременным повышением количества эозинофилов и базофилов в периферической крови, что свидетельствует о дифференциации и созревании лейкемических атипичных бластных клеток из ряда эозинофилов и базофилов.
3. **Наличие так называемых "*телец Боткина-Гумпрехта*"** - специфических пятен (ядерных остатков хроматина), которые можно обнаружить в мазке крови у больных хроническим лимфоидным лейкозом в результате повышенной лабильности ядерной мембраны клеток лимфобласта к механическим факторам.
4. **Наличие азурофильных грануляций и телец Ауэра** - многочисленные и крупные азурофильные грануляции в цитоплазме нейтрофилов с некоторыми включениями палочковидной формы, напоминающими кристалл. Это характерный гематологический симптом при остром миелобластном лейкозе.

**Структурная атипия**, с одной стороны, относится к изменениям на уровне клетки - форма, размер (размер ядра), соотношение между размером ядра и цитоплазмы (*клеточная атипия*), а с другой - изменения количественного соотношения, то есть соотношения между количеством лейкемических клеток и других кроветворных клеток, которые могут существовать при данной форме лейкоза.

Например, при остром миелобластном лейкозе можно обнаружить 3 клеточные популяции циркулирующих нейтрофилов: нейтрофилы, имеющие только азурофильные грануляции, без специфических вторичных грануляций; нейтрофилы, имеющие только вторичные специфические грануляции без первичных азурофильных грануляций; нейтрофилы, имеющие и первичные, и вторичные грануляции, но в этих грануляциях отсутствует специфическая пероксидаза. Все это подтверждает тот факт, что при остром миелобластном лейкозе нарушается нормальный процесс дифференцировки нейтрофилов.

Структурная атипия может быть обусловлена изменениями на уровне генома, которые будут проявляться нарушениями синтеза ядерных кислот, белков, жиров, а также других факторов, необходимых для пластических процессов в кроветворных клетках.

**Биохимическая атипия**. Острый миелобластный лейкоз характеризуется нарушением синтеза некоторых ферментов, например кислой фосфатазы, миелопероксидазы, что приводит к метаболическим нарушениям. При лимфолейкозе атипичные В-лимфоциты могут синтезировать аномальные иммуноглобулины (отсутствие бисульфидной связи) - *парапротеинемия*.

При лейкозе может наблюдаться *диспротеинемия* - измененное соотношение альбуминов и глобулинов с избыточной продукцией (лейкемическими клетками) иммуноглобулинов. Все эти изменения можно объяснить измененной генетической информацией в лейкемических атипичных клетках с мутациями на уровне некоторых генов, отвечающих за синтез белковых молекул, качественно измененных, что приводит к разнообразным метаболическим нарушениям.

**Функциональная атипия** - при лейкозах представляет собой дисфункцию лейкемических клеток, которые теряют свою функциональную специфическую активность, проявляющуюся снижением фагоцитарной функции, нарушением механизмов, необходимых для реализации гуморального и клеточного иммунитета с развитием у таких пациентов иммунодефицитных состояний, характеризующихся выраженным снижением противоопухолевой и противоинфекционной резистентности.

Дисфункция лейкемических клеток является результатом нарушения созревания лейкоцитов, характеризующегося как снижением активности или структурными изменениями лейкоцитарных ферментов (энзимопатии), так и изменениями на уровне мембраны лейкоцитов (мебранопатии). Кроме того, совокупность изменений, обусловленных опухолевой атипией, приводит и к развитию многих неспецифических проявлений при лейкозах. Например, у больных лейкозом развивается воспаление с преобладанием альтеративных, экссудативных и даже некротических реакций. Такое развитие воспаления при лейкозе можно объяснить глубоким угнетением иммунных механизмов, подавлением синтеза антител, повышенной проницаемостью стенки сосудов и другими изменениями, развивающимися в результате экстрамедуллярных очагов кроветворения.

**Клональное происхождение лейкозов** представляет собой вторую важную особенность механизма развития лейкозов, которая заключается в том, что лейкемические клетки представляют собой несколько клонов - то есть колоний клеток, происходящих от одной мутантной клетки и сохраняющих все ее характеристики. Более того, они имеют происхождение от "стволовой" клетки, легко попадают в периферическую кровь и могут образовывать колонии повсюду в кроветворной ткани. Образование колоний обусловило процесс метастазирования еще в начале опухолевого процесса, причем это явление не характерно для рака или саркомы, когда метастазирование характерно лишь для поздних стадий развития.

Существует множество фактов, что при лейкозе нет нарушений деятельности кроветворной ткани, нет нарушений созревания нормальных кроветворных клеток, но основные патогенетические механизмы связаны с появлением мутантной клетки, которая впоследствии приведет к развитию множества лейкемических клеток, образующих клон *лейкемических клеток.*

**Опухолевая прогрессия** представляет собой третью особенность патогенеза лейкозов. На основе опухолевой прогрессии происходит увеличение хромосомной вариабельности лейкемических клеток, что приводит к развитию новых мутантных клонов в первично-материнском клоне, определяя повышенную вариабельность лейкемических клонов.

Научно ясно, что с момента первичного повреждения клетки до последующей трансформации всех братьев и сестер в опухолевые клетки должен произойти ряд изменений на уровне генетического аппарата клеток.

Таким образом, опухолевая прогрессия, по сути, представляет собой механизм роста, механизм усиления злокачественности опухолевого процесса. Гемобластозы, как правило, проходят 2 фазы в своем развитии:

а) *моноклональная фаза* - ее еще называют доброкачественной формой (легкая форма) б) *поликлональная фаза* - так называемая злокачественная фаза (тяжелая фаза)

**Можно выделить следующие закономерности опухолевой прогрессии:**

1. Трансформация моноклонального лейкоза в поликлональный;
2. Трансформация алейкемического лейкоза в лейкемический;
3. Метастазирование экстрамедуллярного гемобластоза в костный мозг;
4. Метастазирование лейкемических клеток на расстоянии от кроветворных органов в экстрамедуллярные ткани;
5. Подавление нормального кроветворения с развитием анемии, тромбоцитопении и лейкопении;
6. Замена дифференцированных клеток бластными знаменует трансформацию алейкемического лейкоза в лейкемический;
7. Потеря биохимической специфичности бластных клеток, из-за чего они не идентифицируются в цитохимических специфических реакциях;
8. Изменение формы ядра в бластных клетках - из круглого оно превращается в ядро неправильной формы;
9. Экстрамедуллярное метастазирование гемобластозов свидетельствует о развитии нового клона лейкемических клеток;
10. Повышение устойчивости лейкемических клеток к цитостатической терапии свидетельствует о трансформации моноклонального лейкоза в поликлональный, что является новым качественным этапом (более тяжелым, более злокачественным) в развитии лейкоза.

Таким образом, опухолевая прогрессия представляет собой качественные изменения в стадиях развития лейкоза в результате повышения вариабельности генетического аппарата лейкемических клеток, что приводит к прогрессии до поликлональной формы с развитием новых мутантных клонов. Они представляют собой специфические мутации (характерные для каждого типа лейкоза), отвечающие, с одной стороны, за пролиферацию клеток, а с другой - за этапы дифференцировки кроветворной ткани.

Опухолевая нестабильность генотипа, характеризующаяся новыми опухолевыми мутациями, приводит к повторным мутациям с отбором новых опухолевых клонов, обладающих новыми свойствами. Так, сначала происходит моноклональная пролиферация, представляющая собой доброкачественный лейкоз, затем в лейкемических клетках возникают новые мутации с развитием субклона опухолевых лейкемических клеток, маркирующих поликлональную пролиферацию и стадию злокачественного лейкоза.

**Классификация лейкозов**

Можно выделить: а) лейкозы и б) гематосаркомы.

*Лейкозы* представляют собой опухоли, происходящие из кроветворных клеток костного мозга, а *гематосаркомы* - из экстрамедуллярных кроветворных клеток. Кроме того, гематосаркомы характеризуются локальным ростом опухолевых клеток без распространения их по кроветворной ткани до развития метастазирования.

На основе современной классификации лейкозов существует больше критериев:

* В функции морфологии клеток, которые представляют собой опухолевую массу;
* Степень нарушения дифференцировки клеток, как структурно (строение ядер, нуклео-цитоплазматическое соотношение), так и цитохимически (специфические цитохимические реакции), на основании которых можно распознать *лейкозы миелоидной* и *лимфоидной линий*. *Бифенотипические лейкозы* демонстрируют признаки как лимфоидной, так и миелоидной линий.
* Количество бластных клеток в костном мозге и в периферической крови, иммунологический фенотип и генетические особенности этих лейкемических клеток;
* Эволюция и степень опухолевой прогрессии лейкоза.

В любом случае, лейкозы принято классифицировать в зависимости от преобладающего типа клеток (лимфоцитарные или миелоцитарные) и от того, является ли заболевание острым или хроническим. *Лимфоцитарный лейкоз* поражает незрелые лимфоциты и их предшественников, которые образуются в костном мозге, но проникают в лимфатические узлы и селезенку, ЦНС и другие периферические ткани. *Миелоцитарный лейкоз* вовлекает плюрипотентные стволовые клетки в костном мозге, препятствует созреванию клеток крови и вовлекает все линии гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов.

Следует отметить, что, исходя из классификации лейкоза на острую и хроническую формы, существует степень дифференцировки клеток на уровне костного мозга, а также морфологические качественные изменения клеток, выделяемых в периферическую кровь, но отсутствует эволюция лейкоза

**Общие клинические проявления**

(характерно для всех миелоцитарных и лимфоцитарных лейкозов)

* *Лихорадка*, часто встречающаяся у лейкемических больных, может быть объяснена выделением вторичного пирогена - интерлейкина -1 - в результате усиленного лизиса атипичных лейкоцитов и/или персистирования респираторных или мочевых инфекций, язвы во рту.
* *Геморрагический синдром* (петехии, экхимозы, кровоточивость десен, эпистаксис) при лейкозе обусловлен тромбоцитопенией, иногда может быть следствием интрамурального метастазирования, приводящего к повышенной ломкости сосудов и склонности к кровотечениям.
* *Гематологические нарушения*, в основном *анемия* и *тромбоцитопения -* обе имеют сходный механизм развития, обусловленный подавлением нормального кроветворения, что можно объяснить следующими механизмами:
* Интенсивное потребление лейкемическими бластными клетками веществ, необходимых для нормального эритроцитопоэза (фолаты, B12 и т.д.)
* Снижение пролиферативной активности эритроидных клеток в костном мозге из-за бластных лейкемических клеток подавляет нормальный эритропоэз;
* Лейкемические клетки стимулируют синтез антиэритроцитарных антител и киллера Т лимфоцитов - усиление гемолиза;
* При лейкозах наблюдается также гипокоагуляция крови, обусловленная тромбоцитопенией, анемией, а также изменением гемостатических способностей тромбоцитов - все это индуцируется лейкемическими клетками.
* *Недомогание, утомляемость*, которые объясняются анемическим синдромом;
* *Боль и болезненность костей при пальпации* - субпериостальная костная инфильтрация, разрастание костного мозга и резорбция костей;
* *Головная боль, тошнота, рвота, судороги, кома* - объясняются лейкемической инфильтрацией ЦНС;
* *Дискомфорт в области живота* - объясняется генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией, гепатомегалией вследствие лейкемической инфильтрации этих органов;
* *Повышенная уязвимость к инфекциям* - объясняется незрелостью белых клеток и неэффективностью иммунной функции; *нейтропения* с количеством нейтрофилов ниже 500 нейтрофилов/мкл
* *Лейкостаз* - состояние, при котором количество циркулирующих бластных клеток заметно повышено (100 000 бластных клеток/мкл), они увеличивают вязкость крови и предрасполагают к развитию лейкобластных эмболов, которые могут обтурировать мелкие сосуды легочного и мозгового кровообращения. Церебральный лейкостаз характеризуется диффузной головной болью, рвотой, вялостью и часто прогрессирует до церебральной комы. Легочный лейкостаз характеризуется прогрессирующей одышкой.
* *Гиперурикемия и другие метаболические нарушения* - объясняются аномальной пролиферацией и метаболизмом лейкемических клеток. Характерно повышенное расщепление пуриновых нуклеотидов в результате гибели лейкемических клеток (также может быть результатом химиотерапии).

**Острый лейкоз**

Острый лейкоз представляет собой очень тяжелую (злокачественную) форму с преобладанием в костном мозге атипичных бластных клеток. По бластным клеткам, преобладающим в костном мозге и выделяющимся в периферическую кровь, а также по цитохимическим особенностям этих клеток острый лейкоз можно классифицировать на:

* миелобластный острый лейкоз;
* лимфобластный острый лейкоз;
* промиелоцитарный острый лейкоз;
* монобластный острый лейкоз;
* эритромиелобластный острый лейкоз;
* морфологически и цитохимически недифференцированный острый лейкоз

**Миелобластный острый лейкоз** (**острый миелоидный лейкоз)**

*Острый миелоидный лейкоз* (О*МЛ*) - это опухоль кроветворных предшественников, вызванная приобретенными онкогенными мутациями, которые препятствуют дифференцировке, что приводит к накоплению в костном мозге незрелых миелоидных бластов. Остановка развития миелоидной ткани приводит к разрушению костного мозга и осложнениям, связанным с анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией. АМЛ встречается в любом возрасте, но заболеваемость растет на протяжении всей жизни, достигая пика после 60 лет. Является наиболее частой формой лейкоза у взрослых. Ежегодно в США регистрируется около 13 000 новых случаев заболевания. АМЛ весьма гетерогенна, что отражает сложность дифференцировки миелоидных клеток.

****

**Рис. 1 Острый миелоидный лейкоз без**

Миелобласты имеют тонкий ядерный хроматин, заметные нуклеолы и мелкие азурофильные гранулы в цитоплазме. **B.** В проточном цитометрическом анализе миелоидные бласты, представленные красными точками, экспрессируют CD34, маркер мультипотентных стволовых клеток, но не экспрессируют CD64, маркер зрелых миелоидных клеток. **C**. Те же миелоидные бласты экспрессируют CD33, маркер незрелых миелоидных клеток, а некоторое их подмножество экспрессирует CD15, маркер более зрелых миелоидных клеток. Таким образом, эти бласты представляют собой миелоидные клетки с ограниченным созреванием. *(Из книги Robbins-Cotran; Патологические основы заболеваний)*

Большинство пациентов обращаются в течение нескольких недель или месяцев после начала заболевания с жалобами, связанными с анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией, в первую очередь с утомляемостью, лихорадкой и спонтанными слизистыми и кожными кровотечениями. Тромбоцитопения приводит к кровоточащему диатезу, который часто имеет выраженный характер. Часто встречаются кожные петехии и экхимозы, серозные кровоизлияния в оболочки полостей тела и внутренностей, а также слизистые кровоизлияния в десны и мочевыводящие пути. Прокоагулянты и фибринолитические факторы, выделяемые лейкемическими клетками, усугубляют склонность к кровотечениям.

Инфекции часты, особенно в полости рта, на коже, в легких, почках, мочевом пузыре и толстой кишке, и часто вызываются условно-патогенными микроорганизмами, такими как грибки, *Pseudomonas* и комменсалы. Признаки и симптомы, связанные с поражением других тканей, кроме костного мозга, при AML обычно менее выражены, чем при остром лимфобластном лейкозе, но опухоли с моноцитарной дифференцировкой часто инфильтрируют кожу (leukemia cutis) и десну; это, вероятно, отражает нормальную тенденцию моноцитов к экстравазации в ткани. Распространение на центральную нервную систему встречается реже, чем при остром лимфобластном лейкозе. Иногда АМЛ проявляется в виде локализованных образований мягких тканей, называемых по-разному: миелобластома, гранулоцитарная саркома или хлорома. Без системного лечения такие опухоли со временем неизбежно прогрессируют в полноценный АМЛ.

При этой форме лейкоза в крови обнаруживаются очень молодые гранулоциты (миелобласты) и зрелые сегментоядерные гранулоциты, а промежуточные клетки, такие как промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты, отсутствуют - так называемый "*hiatus leukemicus*". АМЛ - трудно поддающееся лечению заболевание. Около 60 % пациентов достигают полной ремиссии с помощью химиотерапии, но только 15-30 % остаются свободными от болезни в течение 5 лет. При возможности АМЛ всех типов лечат трансплантацией костного мозга.

**Острые лимфобластные лейкозы** (О**ЛЛ**) -это новообразования, состоящие из незрелых В (пре-В) или Т (пре-Т) клеток, которые называются лимфобластами. Около 85% составляют B-ALL, которые обычно проявляются как детские острые лейкозы. Реже встречающиеся T-ALL обычно проявляются у мужчин-подростков как тимическая -лимфома. Однако клиническое поведение B- и T-ALL во многом совпадает; например, B-ALL редко проявляются как образование в коже или кости, а многие T-ALL проявляются или развиваются до лейкемической картины. Из-за их морфологического и клинического сходства различные формы ALL будут рассматриваться вместе. ALL - самый распространенный рак у детей. Ежегодно в Соединенных Штатах диагностируется около 2500 новых случаев, большинство из которых приходится на лиц моложе 15 лет. ALL почти в три раза чаще у белых, чем у чернокожих, и немного чаще у мальчиков, чем у девочек. Латиноамериканцы имеют самый высокий уровень заболеваемости среди всех этнических групп. Пик заболеваемости B-ALL приходится примерно на трехлетний возраст, возможно, потому, что количество нормальных клеток костного мозга, предшествующих B-клеткам (клеткам происхождения), наиболее велико в раннем возрасте. Аналогичным образом пик заболеваемости T-ALL приходится на подростковый возраст, когда тимус достигает максимального размера. У взрослых всех возрастов T-ALL также встречаются реже.



**Рис. 2. Острый лимфобластный лейкоз**.

Лимфобласты с конденсированным ядерным хроматином, маленькими нуклеолами и скудной агранулярной цитоплазмой. **В** и **С** представлены фенотипы ALL, показанные в **А**, проанализированные методом проточной цитометрии. **B**. Обратите внимание, что лимфобласты, представленные красными точками, экспрессируют терминальную дезоксинуклеотидилтрансферазу (TdT) и маркер В-клеток CD22. **C**. Эти же клетки положительны по двум другим маркерам, CD10 и CD19, которые обычно экспрессируются на пре-В лимфобластах. Таким образом, это B-ALL (из Robbins-Cotran; Pathologic basis of disease).

Следует подчеркнуть, что, хотя АЛЛ и АМЛ генетически и иммунофенотипически различны, клинически они очень похожи. В обоих случаях накопление неопластических бластов в костном мозге подавляет нормальное кроветворение за счет физического вытеснения, конкуренции за факторы роста и других малоизученных механизмов. Общими и более характерными для ALL являются следующие признаки:

- Резкое бурное начало в течение от нескольких дней до нескольких недель после появления первых симптомов

- Симптомы, связанные с угнетением функции костного мозга, включая усталость из-за анемии, лихорадку, отражающую инфекции, вторичные по отношению к нейтропении, и кровотечения из-за тромбоцитопении

- Массивные эффекты, вызванные неопластической инфильтрацией (которые чаще встречаются при ALL), включая боль в костях из-за разрастания костного мозга и инфильтрации подкостницы; генерализованную лимфаденопатию, спленомегалию и гепатомегалию; увеличение яичек; а при T-ALL - осложнения, связанные со сдавливанием крупных сосудов и дыхательных путей в средостении

*- Проявления со стороны центральной нервной системы*, такие как головная боль, рвота, параличи нервов в результате менингеального распространения, которые также чаще встречаются при ALL

**Промиелоцитарный острый лейкоз** - в костном мозге можно обнаружить атипичные клетки и огромное количество атипичных промиелоцитов и миелоцитов. Цитоплазма этих клеток богата фиолетово-коричневыми грануляциями, локализованными также на ядре. Эти грануляции содержат кислые мукополисахариды. Клетки при этой форме лейкоза имеют большое количество лизосом. Цитохимически наблюдается положительная реакция на пероксидазу, кислую фосфатазу, липиды и неспецифическую эстеразу. Гликоген в цитоплазме распределен диффузно.

**Монобластный острый лейкоз** - это редкая форма, мало чем отличающаяся от миелобластного острого лейкоза. В периферической крови пациентов с этой формой лейкоза наблюдается большое количество молодых гранулоцитов. Бластические клетки имеют много нуклеол в ядре. Цитохимически можно выявить положительную реакцию на пероксидазу, кислую фосфатазу, неспецифическую эстеразу.

**Острый эритромиелобластный лейкоз** - характеризуется гиперплазией клеток эритроидного ряда без явных признаков гемолиза. Бластические клетки происходят из миелопоэтических клеток. В периферической крови обнаруживается нормо- или гиперхромная анемия без ретикулоцитоза, лейкопении и тромбоцитопении.

**Хронический лейкоз**

Хронические лейкозы имеют относительно доброкачественную эволюцию, клеточная масса формируется из дифференцированных клеток всех стадий созревания, с частичным подавлением созревания. Накопление клеток разных стадий созревания свидетельствует о более длительной и стойкой моноклональной стадии хронического лейкоза. В зависимости от типа клеток, обнаруженных в периферической крови, различают следующие типы хронического лейкоза:

* миелоидный хронический лейкоз;
* лимфоидный хронический лейкоз;
* моноцитарный хронический лейкоз;
* мегакариоцитарный хронический лейкоз;
* хронический эритромиелоз;
* эритремия

**Хронический миелоидный лейкоз *(ХМЛ***)

ХМЛ является преимущественно заболеванием взрослых, но встречается также у детей и подростков. Пик заболеваемости приходится на пятое-шестое десятилетия жизни. В США ежегодно регистрируется около 4500 новых случаев заболевания. Начало заболевания коварное. Анемия легкой и средней степени тяжести и гиперметаболизм из-за повышенного клеточного обмена приводят к утомляемости, слабости, потере веса и анорексии. Иногда первым симптомом становится тянущее ощущение в животе, вызванное спленомегалией, или острый приступ боли в левом верхнем квадранте из-за инфаркта селезенки.

Болезнь характеризуется медленным прогрессированием; даже без лечения средняя продолжительность жизни составляет около 3 лет. После 3 лет около 50 % пациентов переходят в ускоренную фазу, характеризующуюся нарастающей анемией и тромбоцитопенией, иногда сопровождающейся увеличением количества базофилов в крови. Часто появляются дополнительные клональные цитогенетические аномалии, такие как трисомия 8, изохромосома 17q или дупликация Ph-хромосомы. В течение 6-12 месяцев ускоренная фаза заканчивается картиной, напоминающей острый лейкоз (*бластный криз*). У остальных 50 % пациентов бластный криз возникает внезапно, без ускоренной фазы. В 70 % случаев бласты имеют миелоидное происхождение (миелоидный бластный криз), в то время как в большинстве остальных случаев бласты имеют пре-В-клеточное происхождение (лимфоидный бластный криз).



**Рис.3 Хронический миелоидный лейкоз**

В мазке периферической крови много зрелых нейтрофилов, несколько метамиелоцитов и миелоцитов

(Из книги Robbins-Cotran; Патологическая основа болезни)

Это считается доказательством того, что ХМЛ возникает из плюрипотентной стволовой клетки, обладающей как миелоидным, так и лимфоидным потенциалом. Недавно было замечено, что более чем в 85 % случаев ХМЛ связана с появлением мутаций, нарушающих активность Ikaros, транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку гемопоэтических предшественников. Такие же типы мутаций Ikaros наблюдаются и при BCR-ABL-позитивном ALL, что позволяет предположить, что эти две разновидности агрессивного лейкоза имеют схожую патогенетическую основу.

**Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)**

ХЛЛ - самая распространенная лейкемия среди взрослых в западном мире. Ежегодно в США регистрируется около 15 000 новых случаев ХЛЛ. Средний возраст при постановке диагноза - 60 лет, преобладают мужчины в соотношении 2:1. В Японии и других азиатских странах ХЛЛ встречается гораздо реже, чем на Западе.



**Рис.4 Хронический лимфоцитарный лейкоз**

В этом мазке периферической крови присутствуют малые лимфоциты с уплотненным хроматином и скудной цитоплазмой. Характерной находкой является наличие разрушенных опухолевых клеток (клетки-пятна). Сопутствующая аутоиммунная гемолитическая анемия объясняет наличие сфероцитов (гиперхромных, круглых эритроцитов). В левом нижнем углу поля присутствует ядросодержащая эритроидная клетка. В данном случае циркулирующие нуклеированные эритроциты могут быть следствием преждевременного выхода предшественников при тяжелой анемии, инфильтрации костного мозга опухолью (лейкоэритробластоз) или того и другого (Из книги Robbins-Cotran, Pathologic basis of diseases).

В периферической крови содержится значительное количество лимфоцитов, могут присутствовать единичные пролимфоциты, а также лимфобласты. Часто в мазке крови обнаруживают так называемую тени *Гумпрехта* - следы ядер лимфоцитов, разрушенных при приготовлении мазка. Костный мозг морфологически характеризуется диффузным или очаговым ростом лимфоцитов.

Болезнь часто протекают бессимптомно. Когда появляются симптомы, они неспецифичны и включают легкую утомляемость, потерю веса и анорексию. Генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия наблюдаются у 50-60 % пациентов с симптомами. Количество лейкоцитов сильно варьирует; лейкопения может наблюдаться у людей с КЛЛ и поражением костного мозга. ХЛЛ нарушает нормальную иммунную функцию через неопределенные механизмы. Гипогаммаглобулинемия встречается часто и способствует повышенной восприимчивости к инфекциям, особенно вызванным бактериями. И наоборот, у 10 - 15 % пациентов развивается гемолитическая анемия или тромбоцитопения из-за аутоантител, вырабатываемых неопластическими В-клетками. Течение и прогноз заболевания крайне вариабельны и зависят в первую очередь от клинической стадии. Средняя выживаемость составляет от 4 до 6 лет, но у лиц с минимальной опухолевой массой на момент постановки диагноза она превышает 10 лет. Как правило, пациенты получают щадящую химиотерапию для купирования симптомов. Относительно молодым пациентам предлагается трансплантация костного мозга.

**Хронический моноцитарный лейкоз** характеризуется опухолевым процессом с большим количеством моноцитов в костном мозге и периферической крови. В мазке периферической крови наряду со зрелыми моноцитами обнаруживаются также эритрокариоциты и единичные промоноциты. Характерным признаком этого хронического лейкоза является высокий уровень лизосом в крови и моче, а также положительная реакция на неспецифическую эстеразу.

**Хронический эритромиелоидный лейкоз** характеризуется опухолевым процессом с гиперплазией костного мозга, наличием в периферической крови эритрокариоцитов, иногда встречаются промиелоциты, миелоциты, эритробласты и миелобласты. Также присутствует нормохромная анемия с умеренно повышенным количеством ретикулоцитов в периферической крови. В аспирате селезенки обнаруживаются признаки метаплазии и повышенное количество эритрокариоцитов. Для этой формы хронического лейкоза характерна положительная реакция на кислую фосфатазу.

**Хронический мегакариоцитарный лейкоз** представляет собой опухолевый процесс, в который вовлекаются преимущественно мегакариоцитарные клетки костного мозга. В периферической крови отмечается гипертромбоцитоз (800 000 - 1 000 000 тромбоцитов/мм3), базофилия и деформированные тромбоциты. Иногда в печени может присутствовать миелоидная и мегакариоцитарная инфильтрация.

**Хронический миелоидный неидентифицированный лейкоз** - группа хронических лейкозов, которые не поддаются специфической идентификации. Для этих форм лейкоза характерна миелоидная полиморфноклеточная гиперплазия костного мозга и базофилия, механизм которой до сих пор неизвестен.

**Лимфомы**

Лимфомы представляют собой группу опухолей, характеризующихся местным бластоматозным разрастанием лимфоидной ткани, особенно на уровне лимфатических узлов, где Т- и В-лимфоциты подвергаются дифференцировке и пролиферации при взаимодействии с антигеном. Они представляют собой солидные опухоли, состоящие из неопластических лимфоидных клеток. В клинической картине лимфом преобладают проявления, связанные с неконтролируемым ростом лимфатических узлов и лимфоидной ткани, поражением костного мозга и конституциональными симптомами (лихорадка, утомляемость, потеря веса, ночная потливость, озноб), также связанными с быстрым ростом аномальных лимфоидных клеток и тканей.

Существуют признанные лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы.

**Лимфома Ходжкина** (ЛХ), в прошлом также известная как болезнь Ходжкина (*лимфогранулематоз*), - это специализированная форма лимфомы, характеризующаяся наличием аномальных характерных клеток - клеток *Рида-Штернберга* (клетки с зеркальным отражением ядер и большими эозинофильными нуклеолами). Этиология лимфомы Ходжкина практически неизвестна, хотя существует предположение о воздействии некоторых вирусов и канцерогенов. На долю лимфомы Ходжкина приходится 0,7 % всех новых случаев рака в США; ежегодно регистрируется около 8000 новых случаев. Средний возраст постановки диагноза - 32 года. Это одно из самых распространенных онкологических заболеваний молодых людей и подростков, но встречается и у пожилых людей. Это первый рак человека, который успешно лечится с помощью лучевой терапии и химиотерапии, и в большинстве случаев излечим.

Лимфома Ходжкина относится к группе лимфоидных новообразований, которые отличаются от НХЛ по нескольким параметрам. В то время как НХЛ часто возникают в экстранодальных участках и распространяются непредсказуемым образом, ГЛ возникает в одном лимфатическом узле или цепи узлов и распространяется сначала в анатомически смежные лимфоидные ткани. По этой причине стадирование HL имеет гораздо большее значение для назначения терапии, чем при НХЛ. HL также имеет характерные морфологические особенности. Он характеризуется наличием неопластических гигантских клеток, называемых *клетками Рида-Штернберга*. Эти клетки выделяют факторы, вызывающие накопление реактивных лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов, которые обычно составляют более 90 % клеточного состава опухоли. В подавляющем большинстве ГЛ неопластические клетки Рида-Штернберга происходят из герминального центра или постгерминального центра В-клеток.

Происхождение неопластических клеток Рида-Штернберга при классическом ГЛ было объяснено с помощью исследований, основанных на молекулярном анализе единичных изолированных клеток Рида-Штернберга и их вариантов. В подавляющем большинстве случаев гены Ig клеток Рида-Штернберга подвергались как V(D)J рекомбинации, так и соматической гипермутации. Несмотря на генетическую принадлежность к В-клеткам, клетки Рида-Штернберга классического HL не экспрессируют большинство специфических для В-клеток генов, включая гены Ig. Причина такого массового перепрограммирования экспрессии генов еще не до конца объяснена.

Активация транскрипционного фактора NF-κB - обычное явление при классическом ГЛ. NF-κB активируется либо инфекцией EBV, либо каким-то другим механизмом и включает гены, способствующие выживанию и пролиферации лимфоцитов. EBV+ опухолевые клетки экспрессируют латентный мембранный белок-1 (LMP-1), белок, кодируемый геномом EBV, который передает сигналы, повышающие регуляцию NF-κB. Активация NF-κB происходит и в EBV- опухолях, в некоторых случаях в результате приобретенных мутаций в IκB, негативном регуляторе NF-κB.

Существует гипотеза, что активация NF-κB вирусом EBV или другими механизмами нарушает апоптоз поврежденных В-клеток герминального центра, которые не могут экспрессировать Igs, создавая основу для приобретения других неизвестных мутаций, которые совместно приводят к образованию клеток Рида-Штернберга. Мало что известно об основах морфологии клеток Рида-Штернберга и их разновидностей, но интригует тот факт, что инфицированные EBV В-клетки, напоминающие клетки Рида-Штернберга, обнаруживаются в лимфатических узлах людей с инфекционным мононуклеозом, что позволяет предположить, что кодируемые EBV белки играют определенную роль в удивительной метаморфозе В-клеток в клетки Рида-Штернберга.

Обильное накопление реактивных клеток в тканях, вовлеченных в классический ГЛ, происходит в ответ на широкий спектр *цитокинов* (таких как IL-5, IL-10, IL-13 и TGF-β) и *хемокинов* (таких как TARC, MDC, IP-10 и CCL28), которые секретируются клетками Рида-Штернберга. После привлечения реактивные клетки вырабатывают факторы, которые поддерживают рост и выживание опухолевых клеток и еще больше изменяют реактивный клеточный ответ. Например, эозинофилы и Т-клетки экспрессируют лиганды, активирующие рецепторы CD30 и CD40 на клетках Рида-Штернберга, и производят сигналы, повышающие регуляцию NF-κB.

Чаще всего ГЛ проявляется в виде безболезненной лимфаденопатии. Пациенты с узелковым склерозом или преобладанием лимфоцитов, как правило, имеют IŔII стадию заболевания и обычно не имеют системных проявлений. Пациенты с диссеминированным заболеванием (стадии IIIŔIV) или смешанно-клеточным или лимфоцитарным подтипом истощения чаще имеют конституциональные симптомы, такие как лихорадка, ночная потливость и потеря веса. В большинстве случаев наблюдается кожная аллергия, обусловленная угнетением клеточно-опосредованного иммунитета. Ряд факторов, выделяемых клетками Рида-Штернберга, подавляет иммунный ответ TH1 и может способствовать иммунной дисрегуляции.

Распространение HL происходит стереотипно: сначала повреждаются лимфоузлы, затем селезенка и, наконец, происходит поражение костного мозга и других тканей. Таким образом, стадирование ГЛ не только определяет прогноз, но и направляет терапию. Стадирование включает в себя физикальное обследование, рентгенологическую визуализацию брюшной полости, таза и грудной клетки, а также биопсию костного мозга. Системное лечение предпочтительнее, если результаты стадирования неоднозначны.

**Неходжкинские лимфомы** представляют собой группу гетерогенных лимфоцитарных раков, которые могут распространяться на различные ткани организма, включая костный мозг. Это может быть как В-, так и Т-клеточное новообразование, этиология которого в основном неизвестна. Но было отмечено, что неходжкинские лимфомы встречаются с повышенной частотой у людей с ВИЧ, лиц, получающих хроническую иммуносупрессивную терапию, после трансплантации органов, лиц с приобретенными или наследственными иммунодефицитами.

Хотя неходжкинская лимфома может возникнуть в любой лимфоидной ткани организма, чаще всего она возникает в лимфатических узлах (чаще всего поражаются забрюшинные, мезентериальные и тазовые лимфатические узлы). В-клеточные лимфомы обычно разрастаются в В-клеточных областях лимфатического узла, в то время как Т-клеточные лимфомы обычно растут в паракортикальной Т-клеточной области лимфатических узлов. Неходжкинские лимфомы способны распространяться в любую лимфоидную ткань организма, особенно в печень, селезенку и костный мозг. Часто у таких пациентов наблюдается повышенная восприимчивость к инфекциям (бактериальным, вирусным и грибковым), гипогаммаглобулинемия и слабый гуморальный ответ.

Существует две наиболее распространенные формы:

*Лимфоцитомы* - опухоли, состоящие из пролимфоцитов и зрелых лимфоцитов, происходящих из Т- и В-популяции лимфоцитов. Опухоль имеет идентичное строение, как и лимфатический узел. Лимфоцитомы считаются доброкачественными опухолями.

*Лимфосаркомы* - злокачественные опухоли, которые состоят из бластных клеток лимфоидной линии (лимфобластов и пролимфобластов).