

СОДЕРЖАНИЕ

Обозначения	3
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ОПУХОЛИ	9
ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ (продолжение). А.Г. Туркина	9
Новые подходы к лечению	9
СУБЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ МИЕЛОЗ. А.В. Демидова, Н.Д. Хорошко	16
ЭРИТРЕМИЯ И ЭРИТРОЦИТОЗЫ. А.В. Демидова, Н.Д. Хорошко	21
ХРОНИЧЕСКИЙ ЭРИТРОМИЕЛОЗ. А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант	27
ХРОНИЧЕСКИЙ МЕГАКАРИОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ. А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, Н.Д. Хорошко	28
НЕДИФФЕРЕНЦИРУЕМЫЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОЗОВ	29
ХРОНИЧЕСКИЙ МОНОЦИТАРНЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗЫ. А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, Е.А. Лукина	30
МАКРОФАГАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ. А.И. Воробьев, Е.А. Лукина	33
ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА. Е.А. Лукина	36
МАСТОЦИТОЗЫ. Е.А. Лукина	39
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, А.М. Кременецкая, Д.В. Харазшвили, И.А. Воробьев	40
ОПУХОЛИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ	40
Введение	40
Классификация опухолей лимфатической системы	57
Общие принципы лечения опухолей лимфатической системы	63
Заключение	69
ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ИЗ В-ЛИМФОЦИТОВ	69
Хронический лимфолейкоз и лимфома из малых лимфоцитов (подвариант ВОЗ-2001 г.)	69
Формы хронического лимфолейкоза	76
Лечение хронического лимфолейкоза	78
Фолликулярная лимфома (лимфома из клеток центра фолликулы - классификация ВОЗ 2001 г., центрофолликулярная лимфома). С.К. Кравченко	82
Лимфома из клеток мантийной зоны. Ю.Ю. Лорие	85
Волосатоклеточный лейкоз. Л.С. Аль-Ради	90
Лимфоцитомы (селезенки, нодальные и экстранодальные) (В-клеточные лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, лимфоузлов, экстранодальные мукозоассоциированные, MALT-лимфомы в классификации ВОЗ, 2001 г.)	92
Лимфоцитомы селезенки	93
Лимфоцитомы лимфоузла	94
Лимфоцитомы нелимфатических органов, слизистых оболочек	94
Лимфоцитомы склер глазного яблока	94
Лимфоцитомы желудка. Е.Е. Звонков	94
ДИФFUЗНЫЕ В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОСАРКОМЫ (диффузная В-крупноклеточная лимфома в классификации ВОЗ, 2001 г.). А.И. Воробьев, А.М. Кременецкая, Д.В. Харазшвили, И.А. Воробьев, А.У. Магомедова	96
Группа первичных В-клеточных лимфосарком периферических лимфоузлов, миндалин	98
Первичная В-клеточная лимфосаркома мезентериальных лимфоузлов	100
Первичная В-клеточная лимфосаркома селезенки	100
Лимфосаркома сердечной мышцы	100
Лимфосаркома Беркитта	101
Внутрисосудистая крупноклеточная лимфома	101
Первичная В-клеточная лимфосаркома с серозным выпотом	103
Лимфоматозидный грануломатоз	103
Лимфосаркома желудка. Е.Е. Звонков	104
Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома. Д.Т. Джумабаева	104
Лимфосаркомы головного мозга. А.В. Губкин	108
Лимфосаркома яичка. И.И. Серебрянский	110
Первичные лимфатические опухоли щитовидной железы. Е.А. Барях	111
Первичная Т-клеточная лимфосаркома щитовидной железы	113
Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ. Ю.Э. Виноградова, А.И. Воробьев	113
Т-лимфомы/лейкозы из предшественников Т-клеток	114
Т-клеточные лимфомы со зрелым периферическим фенотипом	115
Экстранодальные Т-клеточные опухоли с периферическим фенотипом	118
Т-клеточные лимфатические опухоли с поражением кожи	121
Периферические Т-клеточные нодальные лимфомы	127
ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ С БОЛЬШОЙ ЭОЗИНОФИЛИЕЙ	129
Псевдолимфомы кожи. Н.С. Потеев, О.Ю. Олисова	130
ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ. М.М. Каверзнева, А.М. Кременецкая, Т.Н. Моисеева, А.И. Воробьев	131

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ (иммуноглобулинсекретирующие лимфомы).	
<i>Н.Е. Андреева, Т.В. Балакирева</i>	151
Множественная миелома	151
Лимфоплазмочитарный лейкоз (макроглобулинемия Вальденстрема)	173
Болезни тяжелых цепей	180
ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ. А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, П.А. Воробьев	184
МИЕЛОИДНЫЕ РЕАКЦИИ	185
ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ ЛИМФОЦИТАРНОГО ТИПА	186
БОЛЬШИЕ ЭОЗИНОФИЛИИ КРОВИ. Ю.Э. Виноградова	190
РЕАКТИВНЫЕ МАКРОФАГАЛЬНЫЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ. А.И. Воробьев, Е.А. Лукина	196
ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЕ СИНДРОМЫ. Е.А. Лукина	198
ПАНИКУЛИТ. Е.А. Лукина	201
БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, Е.А. Лукина	202
Болезнь Гоше	202
Болезнь Ниманн-Пика	205
Болезнь Ландинга	205
Болезнь Вольмана	206
Болезнь Тандасир	206
ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ. А.И. Воробьев	206
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. Г.А. Клясова	210
ОСТРАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ. А.И. Воробьев	231
НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ СИНДРОМОЛОГИИ. А.И. Воробьев	238
Лейкопения	238
Увеличение селезенки	241
Лимфоаденопатия	243

ОБОЗНАЧЕНИЯ

АДА	- аденозиндезаминазы человека
АДФ	- аденозиндифосфат
АПК -	- антигенпрезентирующая клетка
АТФ	- аденозинтрифосфат
АЭ	- α-нафтилацетат-эстераза
БК-ХМЛ	- бластный криз при хроническом миелолейкозе
БОЕ-Э	- бурстобразующая единица эритроидная
БЭ	- α-нафтилбутират
БПА	- бурст-промоторная активность
БТЦ	- болезнь тяжелых цепей
БХГА	- болезнь холодовой гемагглютинации
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВЭВ -	- вены с высоким эндотелием
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ГЗТ -	- гиперчувствительность замедленного типа
Гр	- Грэй
Г-6-ФД	- глюкозо-6 фосфатдегидрогеназа
ДВС-синдром	- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНР	- даунорубин
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИГП	- иммуноглобулинопатии
ИКД	- костномозговая диагностическая игла
ИТФ	- противоточный изотаксфорез
и-РНК	- информационная РНК
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИЭФ	- иммуноэлектрофорез
кДа	- килодальтон
КИДК	- клетки, иницирующие длительную культуру
КЛОК	- кластеробразующая клетка
КНЭ	- кислая неспецифическая эстераза
КОЕ	- колониеобразующая единица
КОЕ-Баз	- колониеобразующая единица базофильная
КОЕ-Бл	- колониеобразующая единица бластная
КОЕ-ВПП	- колониеобразующая единица с высоким пролиферативным потенциалом
КОЕ-Г	- колониеобразующая единица гранулоцитарная
КОЕ-ГЕМ	- мультипотентный предшественник
КОЕ-ГМ	- колониеобразующая единица гранулоцитарно-макрофагальная
КОЕ-ГММ	- колониеобразующая единица - предшественница гранулоцитов, макрофагов и мегакариоцитов
КОЕ-ГЭ	- колониеобразующая единица гранулоцитарно-эритроцитарная
КОЕ-ГЭММ	- колониеобразующая единица - предшественница гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов и мегакариоцитов
КОЕ-ГЭМ	- колониеобразующая единица - предшественница гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов
КОЕ-ДК	- клетки предшественницы, формирующие колонии в диффузионных камерах in vivo
КОЕ-К	- колониеобразующая единица в культуре
КОЕ-Л	- клетка предшественница лимфопоэза
КОЕ-М	- колониеобразующая единица макрофагальная
КОЕ-М	- колониеобразующая единица мегакариоцитарная
КОЕ-М	- колониеобразующая единица клеток острого миелобластного лейкоза
КОЕ-М	- колониеобразующая единица в селезенке
КОЕ-М	- колониеобразующая единица смешанная
КОЕ-М	- стромальные клетки-предшественницы, формирующие колонии фибробластов в культуре
КОЕ-М	- колониеобразующая единица эритроидная
КОЕ-М	- колониеобразующая единица эритроцитарно-мегакариоцитарная
КОЕ-М	- колониеобразующая единица эозинофильная
КОЕ-М	- клетки, образующие области "булыжника"
КОЕ-М	- клетки, репопулирующие костный мозг
КОЕ-М	- кондиционная среда
КОЕ-М	- компьютерная томография
КОЕ-М	- кислая фосфатаза
КОЕ-М	- лимфогранулематоз
КОЕ-М	- лактатдегидрогеназа
КОЕ-М	- липополисахариды

МДС	-	миелодиспластический синдром
ММ	-	множественная миелома
МКА	-	моноклональные антитела
МПК	-	мезенхимальная полипотентная клетка-предшественница
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
МЦЭ	-	масса циркулирующих эритроцитов
Нм	-	нанометры
НЭ	-	нафтилацетат-эстераза
ОМЛ	-	острый миелобластный лейкоз
ОММЛ	-	острый миеломонобластный лейкоз
ОмоЛ	-	острый монобластный лейкоз
ОЛ	-	острый лейкоз
ОЛЛ	-	острый лимфобластный лейкоз
ОНЛЛ	-	острый нелимфобластный лейкоз
ОПЛ	-	острый промиелоцитарный лейкоз
ОПН	-	острая почечная недостаточность
ПККА	-	парциальная красноклеточная аплазия
ПЛМ	-	периартериоллярные лимфоидные муфты
пСКК	-	покоящиеся стволовые кроветворные клетки
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
ПЭГ	-	полиэтиленгликоль
ПЭТ	-	позитрон-эмиссионная томография
РНК	-	рибонуклеиновая кислота
р-РНК	-	рибосомальная РНК
РИД	-	радиальная иммунодиффузия
РК	-	ретиновая кислота
РОЭ	-	реакция (феномен, скорость) оседания эритроцитов
РЧ-импульс	-	разночастотный импульс
СМФ	-	система мононуклеарных фагоцитов
СКК	-	стволовая кроветворная клетка
СП	-	солитарная плазмоцитома
СПИД -	-	синдром приобретенного иммунодефицита
СПВ	-	синдром повышенной вязкости
СПК	-	слой прилипающих клеток
СРБ	-	С-реактивный белок
ТКМ	-	трансплантация костного мозга
Т-ОЛЛ	-	Т-лимфобластный острый лейкоз
Тпо	-	тромбопоэтин
УВЧ	-	ультравысокая частота
ФГА	-	фитогемагглютинин
ФГА ЛКС	-	среда, кондиционированная лейкоцитами периферической крови, стимулированными фи-тогемагглютинином
ФДК -	-	фолликулярные дендритические клетки
ФРБ	-	фактор роста фибробластов
ФСК	-	фактор роста стволовых клеток
ХАЭ	-	хлорацетат-эстераза
ХМЛ	-	хронический миелолейкоз
ХММЛ	-	хронический миеломоноцитарный лейкоз
ХмоЛ	-	хронический моноцитарный лейкоз
ХЛЛ -	-	хронический лимфолейкоз
ХПН	-	хроническая почечная недостаточность
ЦИК	-	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНТФ	-	цилиарный нейтрофильный фактор
ШИК	-	ШИК-реакция, реакция с шифф-йодной кислотой
ЩФ	-	щелочная фосфатаза
ЭКО	-	эффективность колониеобразования
ЭК	-	эмбриональные клетки
ЭРП	-	эритропоэтин
ЭС	-	эмбриональная стволовая клетка
ЭФ	-	электрофорез
ЭФГ	-	электрофореграмма
ЯМР	-	ядерно-магнитный резонанс
2CdA	-	кладрибин
2DCF	-	пентастатин
Ara-C	-	цитозин-арабинозид
AS	-	α -нафтил-AS-ацетат
BJ	-	Бенс-Джонса (белок)

ATRA	- трансретиноевая кислота
C	- константная область иммуноглобулина
CAFC	- Cobble Stone Area Forming Fells - клетки, образующие области "булыжника"
CAM	- молекулы клеточной адгезии
CCF	- специфический хемотаксический фактор
CD	- кластер дифференцировки (своего рода порядковый номер лейкоцитарных дифференцировочных антигенов)
CLA	- кожный лимфоцитарно-ассоциированный антиген
CSF	- колониестимулирующий фактор
DC	- дендритные клетки
del	- делеция хромосом
H	- тяжелая цепь иммуноглобулинов
Hb	- гемоглобин
Ht	- гематокрит
HLA	- human leucocyte antigens (антигены главного комплекса гистосовместимости у человека)
I	- инверсия хромосом
ICAM-1	- межклеточная молекула адгезии-1
Ig	- иммуноглобулин
IGF	- инсулиноподобный фактор роста
IL	- Interlukin - интерлейкин
INF	- интерферон
EBV	- вирус Эпштейна-Барр
ECP	- эозинофильный катионный протеин
FAB	- ФАБ-классификация (Франция, Америка, Великобритания) острых лейкозов
Fc-Ig	- Fc-фрагменты иммуноглобулинов
FISH	- флюоресцентная гибридизация in situ
FcεR1	- высокоафинный IgE-рецептор
FcγRII	- высокоафинный Igγ-рецептор
FGF	- фактор роста фибробластов
G-CSF	- Granulocyte Colony Stimulating Factor - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GM-CSF	- Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
L	- легкая цепь иммуноглобулинов
LIF	- Leukemia Inhibiting Factor - лейкоз ингибирующий фактор
LH	- Лимфоциты/гистиоциты
LT	- лейкотриен
LTC-IC	- Long-Term Culture Initiating Cells - клетки, инициирующие длительную культуру
LFA	- лимфоцитарный функционально-ассоциированный антиген
PS	- липополисахарид
LTB	- лейкотриен B ₄
LTB ₄	- лейкотриен C ₄
M	- митотическая фаза клеточного цикла
MALT	- лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками
MC	- среднее корпускулярное содержание гемоглобина
MCHC	- средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
M-CSF	- макрофагальный колониестимулирующий фактор
MRP	- макрофагальный белок роста
M-CSF	- Macrophage Colony Stimulating Factor - макрофагальный колониестимулирующий фактор
MHC-I	- I класс комплекса гистосовместимости
MHC-II	- II класс комплекса гистосовместимости
MLL	- ген myeloid lymphoid leukemia
MRC	- Marrow Repopulating Cells - клетки, репопулирующие костный мозг
MW	- макроглобулинемия Вальденстрема
Nlg	- нормальный иммуноглобулин
NK	- естественные киллеры
OAF	- остеокластирующий фактор
OPCL	- острый плазмобластный лейкоз
PAS	- PAS-реакция, реакция с шифф-йодной кислотой
PAF	- фактор, активирующий тромбоциты
PCL	- плазмоклеточная лейкемия
PDGF-β	- тромбоцитарный ростовой фактор β
Pig	- патологический иммуноглобулин
PH	- концентрация водородных ионов
PGI ₂ , PGF ₂ ...	- простаглицлин I ₂ , F ₂ ...
PGE ₂	- простаглицлин E ₂
Ph	- филадельфийская хромосома

PML/RAR α	- химерный ген - фрагмент PML из 15-й хромосомы и фрагмент гена, кодирующего рецептор α -ретиноевой кислоты
PUVA	- псорален и ультрадиалет А - терапия
RAG	- Recombination-activating genes - гетеродимерная эндонуклеаза
REAL	- пересмотренная Европейско-Американская классификация лимфопролиферативных заболеваний
Rh	- резус фактор эритроцитов
S	- фаза клеточного цикла
SCF	- Stem Cell Factor; c-kit ligand; mast cell factor - фактор стволовых клеток
SKY	- Multicolor spectral karyotyping - мультицветовое спектральное кариотипирование
t	- транслокации хромосом
TCR	- Т-клеточный рецептор
TGF β	- трансформируемый фактор роста β
TdT	- терминальная дезоксинуклеотидил трансфераза
T _{H1} , T _{H2}	- Т-хелперы 1 и 2 типов
T _K	- Т-киллеры
TNF α	- туморонекротический фактор
V	- переменная область иммуноглобулина
VCAM-1	- эндотелиальная молекула адгезии-1
VLA	- очень поздние активационные антигены

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ОПУХОЛИ

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ (продолжение)

Новые подходы к лечению

Новую эру в поиске противоопухолевых препаратов открыли работы по идентификации генов, вызывающих рак (онкогенов). Эти исследования стали отправной точкой по разработке препаратов с действием, направленным на подавление активности онкогенов. Ярким примером эффективности такого стратегического подхода к терапии являются разработка и применение в клинической практике препарата Гливек (иматиниб мезилат, STI 571 - Signal transducer inhibitor - ингибитор путей передачи сигналов).

Цитогенетическим маркером ХМЛ является Ph-хромосома, которая возникает за счет обмена генетическим материалом между хромосомами 9 и 22 (t 9;22) [20]. В результате транслокации на 22-й хромосоме возникает новый ген BCR-ABL и слитный белок p210, являющийся тирозинкиназой с повышенной активностью [10]. С наличием белка p210 в лейкоэмических клетках-предшественниках связывают нарушение процессов проведения сигналов, обеспечивающих нормальное функционирование клетки, что приводит к опухолевой трансформации клеток и нарушению контроля над пролиферацией, адгезией и апоптозом [18].

Механизм действия Гливека основан на его соединении с активными центрами BCR-ABL тирозинкиназы (белка p210). Это нарушает процессы взаимодействия субстратов внутри клетки, что в свою очередь приводит к гибели клеток, содержащих белок p210, т.е. преимущественно Ph-позитивных клеток [5]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* был подтвержден селективный ингибиторный эффект минимальных концентраций (0,025 мкмоль) Гливека (STI571) по отношению к ABL тирозинкиназам (p210^{BCR-ABL}, p185^{BCR-ABL}, V-ABL, cABL), c-kit и рецептору фактора роста тромбоцитов [4]. Для подавления активности других тирозин- и серинтреонинкиназ требовались концентрации Гливека в 10-100 раз большие.

Исследование *in vitro* в культуре BCR-ABL⁺ клеток показали, что при концентрации Гливека 1 мкмоль погибает большинство BCR-ABL⁺ клеток и лишь 10-20 % клеток нормального гемопоэза [4, 5]. Следовательно, возникновение цитопении на ранних этапах лечения наиболее вероятно отражает эффективность лечения, однако в дальнейшем, возможно, свидетельствует как о недостаточном количестве Ph-негативных клеток, так и об

их частичном подавлении. Минимальное воздействие Гливека на нормальные стволовые клетки подтверждают наблюдения за больными с гастроинтестинальной стромальной опухолью (GIST), которые получали Гливек в дозе 400 и 600 мг: миелосупрессия у этих больных развивается значительно реже, чем при ХМЛ, и отмечается преимущественно у пациентов, ранее получавших химиотерапию [3].

Результаты международных исследований доказали эффективность Гливека в хронической стадии ХМЛ у больных, резистентных к INF α [8]. Полные клинико-гематологические ремиссии через 2 и 4 недели от начала приема препарата отмечены у 91 % из 532 больных, получавших лечение Гливексом в дозе 400 мг. Большой (Ph⁺ клетки в костном мозге < 35%) и полный цитогенетический ответ (Ph⁺ клетки - 0%) через 6 месяцев терапии были зарегистрированы у 61 и 21% больных соответственно. Особо следует подчеркнуть, что результаты, полученные за 18 месяцев наблюдения, свидетельствуют о снижении процента больных с развитием терминальной стадии ХМЛ.

Гематологические ремиссии и цитогенетический ответ были получены у больных в фазе акселерации (233 чел) и бластного криза (260 чел). В фазе акселерации у 44% больных получена гематологическая ремиссия. Большой цитогенетический ответ отмечен у 20% больных; среди них пациенты с полным цитогенетическим ответом составили 14%. Результаты терапии в бластном кризе значительно хуже: только у 51% больных, включенных в исследование, удалось получить гематологическое улучшение, которое сохранялось более 4 недель у 26% наблюдавшихся [6]. Цитогенетический ответ был выявлен у 68 больных (26%), в том числе большой и полный у 13,5 и 5% пациентов соответственно.

Полученные результаты в терминальной стадии ХМЛ вполне объяснимы, исходя из концепции нестабильности генома в терминальной стадии ХМЛ. Анализ клинических наблюдений показывает, что в терминальной стадии ХМЛ сохраняется лишь частичная зависимость гемопоэтических клеток от ABL тирозинкиназы, а наличие других генетических нарушений обуславливает прогрессирование заболевания.

По предварительным данным выявлено, что больные с лимфоидным и миелоидным бластным

кризом по-разному отвечают на терапию Гливек. На основании нашего собственного опыта и по имеющимся в литературе сообщениям у больных миелоидным вариантом бластного криза дольше сохраняется ответ на терапию Гливек, чем на стандартную химиотерапию [2, 7]. Гематологическое улучшение удается получить у 50% больных миелоидным бластным кризом, при этом у 20% гематологические ремиссии полные. В сообщении [7] у 7 из 21 больного миелоидным бластным кризом, достигших гематологической ремиссии, ответ сохраняется 101-349 дней. С другой стороны, при лимфоидном бластном кризе или остром лимфобластном лейкозе (Ph+) частота гематологических ремиссий одинакова (70%), однако продолжительность этих ремиссий короткая (медиана 58 дней; от 42 до 123 дней), что меньше, чем на фоне стандартной химиотерапии [1, 2].

Учитывая низкую эффективность и плохую переносимость полихимиотерапии пациентами старше 60 лет, представляет интерес сообщение о том, что при миелоидном варианте бластного криза терапия Гливек более эффективна, чем в группе моложе 60 лет. К другим благоприятным факторам ответа на терапию Гливек в фазе бластной трансформации относятся уровень гемоглобина >100 г/л, число бластных клеток в периферической крови $<50\%$ и тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$ [12].

Основным терапевтическим подходом в лечении больных с вновь диагностированным ХМЛ является максимальное подавление Ph-позитивного клона, что наиболее вероятно получить на ранних этапах после установления диагноза ХМЛ. Поэтому особый интерес представляют результаты международного исследования по оценке эффективности Гливек 400 мг в день (STI571) по сравнению с $\text{INF}\alpha$ (5 млн МЕ/м²) в сочетании с малыми дозами цитозара (Ara-C 20 мг/м²/день/10 дней в месяц) в ранней хронической стадии миелолейкоза [10]. С июня 2000 г. по январь 2001 г. в исследование были включены 1106 больных с длительностью заболевания менее 6 месяцев после установления диагноза. Больные обеих групп сопоставимы по клинико-гематологическим параметрам (возраст, пол, число тромбоцитов, бластных клеток и базофилов, размеры селезенки).

После 6 месяцев приема Гливек у 91% больных получены полные гематологические ремиссии против 67% на фоне лечения $\text{INF}\alpha$ + Ara-C. Полный цитогенетический ответ был в 9,7 раза чаще в группе Гливек по сравнению с группой комбинированной терапии (68 и 7% соответствен-

но, $p < 0,001$). Через 12 месяцев терапии Гливек частота большого цитогенетического ответа практически не изменилась в обеих группах. Однако процент больных с полной гематологической ремиссией был значительно выше в группе Гливек (96 против 67%).

Спустя 12 месяцев лечение Гливек продолжали 90% больных, тогда как в группе рандомизированных на введение $\text{INF}\alpha$ + Ara-C осталось лишь 30% пациентов. Основными причинами прекращения терапии $\text{INF}\alpha$ + Ara-C был переход на лечение Гливек из-за недостаточной эффективности комбинированной терапии (23%) и отказ от ранее данного согласия на участие в исследовании (31%). Следует подчеркнуть, что на фоне монотерапии Гливек было меньше больных с прогрессированием ХМЛ (8-1,4% против 57-10,3%) и развитием фазы акселерации и/или бластного криза (6-1,4% и 26-4,7%), чем при терапии $\text{INF}\alpha$ + Ara-C.

Если учесть, что 23% больных переведены с лечения $\text{INF}\alpha$ + Ara-C в группу больных, получавших Гливек в качестве первого метода терапии, тогда как лишь 1% пациентов был переведен на комбинированное лечение $\text{INF}\alpha$ + Ara-C, можно предположить, что на самом деле различие в результатах терапии еще более значительное.

Выраженное увеличение частоты как гематологического, так и цитогенетического ответа, а также резкое замедление прогрессирования заболевания убедительно свидетельствуют о том, что в настоящее время Гливек является препаратом выбора для ХМЛ. В связи с этим изменился **выбор лечебной тактики**: на начальной стадии ХМЛ он складывается из анализа преимуществ, которые обеспечивает тот или иной метод лечения, и возможных осложнений, обуславливающих раннюю летальность.

Аллогенная ТКМ, как уже указывалось в 1-м томе Руководства по гематологии (2002 г.), является методом, позволяющим надеяться на излечение. Однако осложнения, возникающие при пересадке костного мозга, сопряжены с высоким риском ранней летальности (22% при использовании родственного донора и 35% и более при неродственной алло-ТКМ). В ранней хронической фазе ХМЛ у больных, получивших алло-ТКМ от HLA-идентичного донора, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 60-70%. Результаты ТКМ в фазе акселерации и в терминальной фазе значительно хуже (5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 32 и 14%, соответственно).

Получение полного цитогенетического ответа на фоне лечения препаратами $\text{INF}\alpha$ позволяет надеяться на значительное увеличение выжива-

емости (70-90% этих больных переживает 10 лет), хотя при молекулярно-генетическом исследовании у большинства больных удается выявить остаточное количество Ph⁺ клеток [9]. Вероятно, что на фоне поддерживающей терапии INF α возможно поддерживать минимальную остаточную болезнь на таком уровне, который позволяет обеспечивать контроль над прогрессированием заболевания.

Пока преждевременно говорить об увеличении выживаемости у больных в хронической стадии ХМЛ с большим и полным цитогенетическим ответом, полученном на фоне лечения Гливеком. Однако наблюдение за больными в фазе акселерации (прогноз у которых значительно хуже), свидетельствует о важности этого показателя: при получении большого цитогенетического ответа выживаемость в течение года значительно лучше (100% больных живы), чем при его отсутствии (22% больных умерли) [22]. На основании предварительных данных, полученных при проведении клинических исследований [21], рассчитана гипотетическая выживаемость у больных в хронической стадии, которая составила 24,4 г у пациентов с большим цитогенетическим ответом против 4,2 года при резистентности к терапии [21].

Терапевтические дозы Гливека. В настоящее время не установлена максимально переносимая доза Гливека, которая была бы ограничена токсичностью. Однако отмечено, что при назначении препарата в дозах 750, 800 и 1000 мг чаще развиваются тошнота, рвота, отеки, понос.

Плато терапевтической эффективности достигается при дозе 300 мг в день [8]. Учитывая вариабельность фармакокинетических параметров, доза 400 мг считается стандартной для лечения больных в хронической стадии ХМЛ. Доза Гливека менее 300 мг является субтерапевтической и не может быть широко рекомендована для лечения. Поэтому перерывы в постоянном приеме Гливека более целесообразны, чем постоянное назначение низких доз препарата.

В фазе акселерации сравнительная оценка эффективности Гливека в дозах 400 и 600 мг (77 и 158 больных соответственно) выявила одинаковый уровень гематологических ответов, однако время до прогрессирования ХМЛ было значительно больше в группе больных, получавших 600 мг Гливека [14]. Поэтому в фазе акселерации ХМЛ рекомендуется проводить лечение Гливексом в дозе 600 мг/день.

Пока остается нерешенным вопрос о том, какие дозы Гливека наиболее целесообразно назначать в ранней хронической стадии ХМЛ. Появились предварительные данные, свидетельствующие

о некоторой зависимости ответа от дозы Гливека при лечении больных. Так, при назначении препарата в дозе 800 мг в день процент больных, у которых к 6 месяцам лечения отмечен большой и полный цитогенетический ответ (95 и 67%) выше, чем при назначении по 400 мг в день (80 и 52%) [13]. Для определения оптимальной дозы Гливека для начальной терапии ХМЛ планируется международное исследование, в котором будут проанализированы как результаты лечения увеличенной дозой препарата до 600 мг, так и эффективность комбинированной терапии с интерферонами.

Практические рекомендации по терапии Гливексом [7]. В хронической стадии ХМЛ больные хорошо переносят лечение Гливексом, и оно обычно проводится в амбулаторных условиях. Однако при начале терапии необходимо тщательное наблюдение за больным, чтобы при развитии токсических осложнений своевременно изменять дозы препарата. Препарат в дозах 400-600 мг назначается внутрь 1 раз в день после наиболее обильного приема пищи, рекомендуется запить стаканом воды.

Лечение Гливексом можно начинать при любом количестве лейкоцитов. При гиперлейкоцитозе рекомендуется обильный прием жидкости и аллопуринола. При этом необходимо помнить, что сам препарат может вызывать задержку жидкости (отеки на лице, в параорбитальной области, ногах, асцит и даже развитие анасарки). При лейкоцитозе более $100 \times 10^9/\text{л}$ возможно сочетанное назначение гидреа и Гливека (1-3 недели) с постепенной отменой гидреа при снижении числа лейкоцитов.

В течение 1-го месяца лечения анализы крови проводят еженедельно. В дальнейшем частота исследования гемограммы зависит от стабильности гематологических показателей. Если при контрольном анализе крови через 1 месяц лечения число тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, а число нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, то эти показатели продолжают исследовать каждую неделю. Если показатели нейтрофилов и тромбоцитов выше пороговых значений, то рекомендуется их исследовать каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев. В дальнейшем, убедившись в стабильности числа гранулоцитов и тромбоцитов, их исследования проводят ежемесячно.

Все возникающие побочные эффекты в процессе терапии можно условно разделить на две группы: гематологические и негематологические. При развитии осложнений решение вопроса о продолжении лечения в значительной степени обусловлено стадией ХМЛ, которая определяет

прогноз заболевания и в ряде случаев даже при развитии токсичности диктует целесообразность продолжения лечения.

К наиболее часто развивающимся эффектам гематологической токсичности относят развитие нейтропении (от 8% в хронической фазе до 47% в периоде бластного криза) и тромбоцитопении (12-33%).

Развитие цитопении на фоне лечения Гливеком имеет две причины. С одной стороны, цитопения в начале лечения свидетельствует о его эффективности, поскольку все клетки больного содержат BCR-ABL тирозинкиназу, и развитие миелосупрессии является ожидаемым терапевтическим эффектом. С другой стороны, Гливек оказывает ингибирующее действие на c-kit киназу, рецепторы которой экспрессированы на стволовых гемопоэтических клетках, что вызывает необходимость коррекции дозы препарата. Интересно отметить, что в фазе акселерации при продолжающейся терапии на фоне цитопении в ряде случаев отмечается восстановление показателей гемограммы.

При развитии токсичности 3-4-й степени (количество гранулоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$) в хронической фазе ХМЛ рекомендуется делать перерывы в лечении. Возобновляют прием препарата при уровне гранулоцитов более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $75 \times 10^9/\text{л}$. При развитии повторных эпизодов цитопении длительностью более 2 недель дозу препарата снижают до 300 мг. Как уже отмечалось ранее, дальнейшее снижение дозы нецелесообразно и лучше прервать прием Гливека до восстановления гематологических показателей. При соблюдении этих подходов практически крайне редко отмечалось развитие инфекционных осложнений или геморрагического синдрома, требующего переливания тромбоцитов.

Необходимо понимание того, что у больных в хронической стадии заболевания, несмотря на повторные эпизоды цитопении, которые вызывают перерывы в лечении, со временем может восстановиться Ph-негативный гемопоэз. Однако, как показывает первый опыт, именно у этой группы пациентов вероятность получить полный цитогенетический ответ ниже, чем у больных без цитопении [17]. Предшествующая терапия миелосаном, миелосупрессия на фоне терапии интерфероном являются неблагоприятными факторами, ассоциированными с развитием лейко- и тромбоцитопении.

Развитие миелосупрессии 3-4-й степени значительно чаще встречается при лечении ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза (35-52%), чем

в хронической стадии. Это обусловлено как более выраженным поражением костного мозга, так и самим алгоритмом терапии, учитывающим тяжелый прогноз терминальной стадии, что допускает большую степень миелосупрессии. Развитие цитопении может возникнуть в любые сроки, однако она наиболее часто развивается через 2-4 недели от начала приема Гливека. Выбор решения при развитии цитопении в значительной степени зависит от ответа на терапию. В терминальной стадии миелолейкоза лечение Гливеком рекомендовано продолжать и в случаях развития тромбоцитопении $<10 \times 10^9/\text{л}$ при условии возможной заместительной терапии тромбоконцентратом. Лечение прерывают при появлении геморрагического синдрома или кровоточивости и возобновляют после их купирования.

В фазе бластного криза развитие агранулоцитоза (нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) не является показанием к прерыванию лечения в течение 1-го месяца лечения Гливеком. При сохраняющейся гематологической токсичности 3-4-й степени на 28-й день терапии необходимо произвести стерильную пункцию для оценки характера костномозгового кроветворения и эффективности лечения. Если костный мозг остается гиперклеточным или количество бластных клеток превышает 30%, то лечение продолжают в прежней дозе. Если клеточность костного мозга уменьшена и (или) процент бластных клеток менее 5%, то целесообразно снизить дозу Гливека до 400 мг. В случаях сохраняющегося агранулоцитоза исследование костного мозга повторяют еще раз через 28 дней и решают вопрос о назначении ростовых факторов. При повторных эпизодах цитопении дозу Гливека не уменьшают, а делают перерывы в лечении. При отсутствии гематологической ремиссии через 3 месяца вопрос о целесообразности продолжения лечения решается индивидуально.

Показанием к увеличению дозы Гливека является недостаточная эффективность лечения: невозможность получить полную гематологическую ремиссию в течение 3 месяцев лечения и большого цитогенетического ответа через 6-12 месяцев лечения. В этих случаях в хронической стадии ХМЛ дозу препарата увеличивают до 600 мг, а в фазе акселерации до 800 мг.

Осложнения, возникающие на фоне лечения Гливеком и оцениваемые как негематологическая токсичность, в большинстве случаев бывают легкой и умеренной степени выраженности: тошнота - в 43%, миалгии - 41%, отеки - 39%, диарея - 39%, сыпь, судороги мышц - 26-50%, боль в костях - 32-43%, головокружение - 10%. Тяжелые токсические осложнения 3-4-й степени отмечены ред-

ко в хронической фазе ХМЛ (1%) и встречались чаще у больных в терминальной стадии заболевания (5-6%).

При развитии негематологических осложнений 2-й степени тяжести лечение прерывают до исчезновения этих проявлений. Прием Гливекса возобновляют в прежней дозе, если перерыв в лечении был менее 2 недель. В случаях, когда для купирования осложнений требуется перерыв в лечении более 2 недель, дозу препарата снижают: в хронической фазе до 300 мг и в фазе акселерации до 400 мг. При развитии негематологической токсичности 3 или 4-й степени тяжести лечение всегда начинают в сниженной дозе после полного уменьшения клинических проявлений этих осложнений. Доза препарата зависит от стадии заболевания.

Фармакокинетические исследования не выявили изменения концентрации Гливекса в плазме в зависимости от массы тела (рост/масса) [9]. Наблюдение за 17 больными, масса которых превышала 113 кг, показало, что частота полных гематологических (88%) и больших цитогенетических ремиссий (58%) не отличается от группы больных с меньшей массой тела. Таким образом, имеющиеся фармакокинетические исследования и небольшой клинический опыт подтверждают положение об отсутствии необходимости повышения дозы препарата в зависимости от массы тела.

Подводя итог всему сказанному, следует отметить, что выбор терапевтической тактики для купирования осложнений в значительной степени обусловлен пониманием того, что терапевтический эффект зависит от стадии ХМЛ, дозы препарата, а возникающие осложнения обусловлены как действием препарата на другие тирозинкиназы (с-kit, PDGF), так и наличием сопутствующих заболеваний, возникающих или обостряющихся на фоне лечения у данного больного.

Коррекция наиболее часто встречающихся побочных явлений. Задержка жидкости с развитием отеков на лице, ногах является наиболее распространенным побочным эффектом, возникающем на фоне приема Гливекса, и в значительной степени зависит от дозы препарата. Первое место по частоте занимают отеки, располагающиеся на лице в периорбитальной области, вокруг глаз, они наиболее выражены в утренние часы. Второе место занимают отеки нижних конечностей. Крайне редко отеки носят генерализованный характер и сопровождаются развитием плеврального или перикардального выпота, асцитом, анасаркой. Точная причина возникновения отеков не ясна. Однако известно, что у животных, не имеющих рецепторов к факторам роста тромбоцитов

(PDGF) и Abl/Arg (связанных с ABL геном), часто возникают отеки [16]. На основании этого можно предположить фармакологическое подавление этих мишеней на фоне терапии. При появлении отеков или быстром увеличении массы тела, к лечению добавляют мочегонные. Если выраженность отеков соответствует 2-4-й степени токсичности, необходимо сделать перерыв в лечении до купирования симптомов. В последующем возобновляют лечение в сниженной дозе соответственно фазе ХМЛ. Учитывая склонность пожилых больных, а также пациентов, имеющих в анамнезе заболевание почек, к задержке жидкости, прием Гливекса целесообразно начинать с 300 мг, а при хорошей переносимости дозу препарата увеличивать до 400-600 мг. За такими больными необходимо тщательное наблюдение.

Тошнота на фоне терапии Гливексом отмечается у 58 - 71% больных и обычно проявляется в легкой форме (токсичность 1-2-й степени). Прием Гливекса натощак может сопровождаться появлением тошноты. Учитывая, что препарат оказывает местное раздражающее действие, а состав пищи не влияет на фармакокинетику и биодоступность Гливекса, его обычно рекомендуется принимать во время обеда. Если вышеуказанные мероприятия не уменьшают тошноту, то можно дневную порцию препарата разделить на два приема.

В терминальной стадии ХМЛ токсичность 3-4-й степени, сопровождающаяся тошнотой, выявляется у 2-5%. Это связано с тяжелым общим состоянием больного и большей дозой препарата. При назначении Гливекса в дозе 800 мг в день дозу препарата делят на два приема по 400 мг. Если, несмотря на все предпринятые мероприятия, тошнота остается, то показано назначение антиэметических препаратов.

Жалобы на судороги в мышцах встречаются относительно часто (26-50%). Больные жалуются на непроизвольные мышечные сокращения в кистях рук, бедрах, икроножных мышцах. Некоторые описывают судороги, напоминающие мышечные контрактуры. Часть пациентов отмечает появление судорог в ночное время или после физической нагрузки, но обычно взаимосвязи судорог в мышцах с какими-либо предшествующими факторами выявить не удается. При биохимическом исследовании уровень ионизированного кальция и магния в крови не изменен, хотя в ряде случаев дополнительный прием этих микроэлементов несколько облегчает симптомы. Имеются сообщения, что после приема хинина уменьшается выраженность симптомов у ряда больных.

Боль в костях и суставах обычно умеренно выражена и отмечается у 12-42% больных в течение

ние 1-го месяца лечения. В начале лечения в 1 - 9% случаев болевой синдром в длинных трубчатых костях (бедро, голени) резко выражен; при нормализации гематологических показателей его интенсивность уменьшается. Однако из-за сильной боли в ряде случаев возникает необходимость редукции дозы Гливек. С паллиативной целью возможно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. Поскольку эти препараты, как и Гливек, оказывают раздражающее действие на желудок, необходимо с осторожностью назначать их у больных, имеющих в анамнезе гастрит, язвенную болезнь или сведения о желудочно-кишечных кровотечениях. При назначении Гливек в сочетании с приемом H_2 -блокаторов или ингибиторов протонной помпы следует помнить о возможности передозировки. Если у больного имеются другие противопоказания к назначению нестероидных противовоспалительных средств (тенденция к тромбоцитопении - тромбоциты менее $100 \times 10^9/l$), то возможно назначение более мощных анальгетиков. Во всяком случае необходимо знать и объяснить больному, что интенсивность боли может быть уменьшена за счет коррекции дозы или временной отмены препарата.

Кожные высыпания отмечаются у трети больных и часто имеют пятнисто-папулезный характер. Обычно они располагаются на верхних и нижних конечностях, туловище, лице, реже на ягодицах. Как правило сыпь умеренно выражена и быстро уменьшается при назначении антигистаминных препаратов или местной обработке кортикостероидными мазями. В более тяжелых случаях целесообразно прерывать лечение и назначать кортикостероидные препараты в дозе 0,5-1 мг/кг с постепенной редукцией дозы. У больных с большим количеством базофилов $>30\%$ можно предположить, что появление уртикарных высыпаний связано с высвобождением гистаминоподобных субстанций из базофильных гранул. В этих случаях целесообразно раннее назначение антигистаминных препаратов.

Развитие *диареи* может быть обусловлено ингибирующим действием Гливек на c-kit рецепторы, которые имеются на клетках кишечника, ответственных за моторику. Кроме того, нельзя исключить местное раздражающее действие препарата на стенку кишечника, которое оказывают достаточно большие фракции неизмененного вещества, попадающие в кишечник с желчью и выделяющиеся с фекалиями. В таких случаях побочный эффект легко купируется назначением симптоматических средств, подавляющих перистальтику.

Нарушение функциональных проб печени -

повышение трансаминаз - наиболее частое проявление гепатотоксичности - отмечается у 2-5% больных. Сроки, в которые возникает данное осложнение, различны и составляют в среднем 2-3 месяца. При гистологическом исследовании в ткани печени выявляются изменения, типичные для лекарственно индуцированной гиперчувствительности [21]. Для выявления этого осложнения необходимо исследовать функциональные пробы печени 2 раза в течение 1-го месяца, а затем ежемесячно.

При развитии гепатотоксичности 2-й степени (повышение трансаминаз в 2,5-5 раз выше нормального уровня) делают перерыв в лечении и уточняют, какие потенциально гепатотоксические вещества больной получает. В дальнейшем следует их заменить на менее токсичные аналоги и избегать приема парацетамола (ацетаминофена) и других гепатотоксических препаратов, в том числе и алкоголя. При сохраняющейся гепатотоксичности 2-й степени целесообразно провести обследование для исключения вирусного гепатита, исследовать уровень альфа-фетопротеина, провести ультразвуковое исследование печени. При сохраняющейся гепатотоксичности 2-й степени окончательное решение зависит от клинической ситуации, однако дозу препарата целесообразно снизить.

Прием Гливек прекращается в случае развития токсичности 3-й степени (повышение трансаминаз в 5 раз выше нормального уровня). После снижения трансаминаз (менее 2,5 норм) и билирубина (менее 1,5 норм) прием Гливек возобновляют в сниженной дозе. Если в течение последующих 6-12 недель токсичность не возобновляется, можно попытаться вернуться к первоначальной дозе, продолжая мониторировать уровень ферментов в крови.

Остается спорным вопрос о безопасности приема парацетамола у больных, получающих Гливек. Основанием для повышенного внимания является случай развития печеночной недостаточности, которая была причиной смерти больного в фазе акселерации на фоне приема высоких доз (более 3 г) ацетаминофена (из-за высокой ежедневной лихорадки) в сочетании с STI571 [Talraz, неопубликованные данные]. Причинная взаимосвязь этой комбинации препаратов и смерти является недоказанной, однако целесообразно предупредить больного о том, что суточная доза ацетаминофена не должны превышать 2 г. Известно, что многие больные использовали эту комбинацию без осложнений.

Увеличение массы тела является одной из проблем на фоне лечения Гливек. Небольшое уве-

личение может быть обусловлено задержкой жидкости, однако в ряде случаев это не позволяет объяснить прогрессирующее увеличение массы. В основе этого явления может быть нормализация аппетита после отмены интерферона или его непомерное повышение у ряда больных. Поэтому пациентов, имеющих избыточную массу тела, необходимо предупреждать о возможности ее увеличения при приеме Гливек и рекомендовать низкокалорийную диету, повышение физических нагрузок.

Повышенная утомляемость иногда отмечается в начале лечения и, возможно, обусловлена умеренной анемией. Установлено, что развитие анемии не связано с нарушением обмена фолиевой кислоты и витамина В₁₂. У части больных отмечается макроцитоз, который связан с подавлением c-kit киназы. Ряд авторов отмечает, что развитие макроцитоза на фоне лечения имитиниб является благоприятным фактором прогноза большого цитогенетического ответа и объясняется подавлением активности рецептора c-kit. У большинства больных в течение первых месяцев лечения происходит постепенное повышение уровня гемоглобина до нормальных показателей.

Таким образом, выбор терапевтической тактики для купирования осложнений в значительной степени обусловлен пониманием того, что терапевтический эффект зависит от стадии ХМЛ, дозы препарата, а возникшие осложнения обусловлены как действием препарата на другие тирозинкиназы (c-kit, PDGF), так и наличием сопутствующих заболеваний, возникающих или обостряющихся на фоне лечения у данного больного.

При назначении Гливек с другими лекарствами необходимо знать, что препарат преимущественно метаболизируется в печени цитохромами CYP 3A4/5 р 450. Гливек не изменяет концентрацию этих ферментов, однако при одновременном назначении препаратов, метаболизирующихся этими цитохромами возможно как повышение, так и снижение концентрации самого Гливек в крови. При назначении препаратов, повышающих активность цитохромов, соответственно снижается активность Гливек. К препаратам, повышающим активность CYP 3A4/5 р 450, относятся глюкокортикоиды, фенobarбитал, рифампицин. Показания к назначению препаратов, обладающих стимулирующим действием на CYP 3A4/5, должны быть ограничены и, при возможности, заменены на адекватные аналоги. И, напротив, ингибиторы системы цитохрома CYP 3A4/5 могут приводить к повышению концентрации Гливек в плазме. К наиболее мощным ингибиторам данной

системы относятся эритромицин, большинство противогрибковых препаратов (кетоконазол, итраконазол, клотримазол), ингибиторы H₂-блокаторов.

Некоторые препараты, метаболизирующиеся под действием цитохромов, могут конкурировать с Гливек, что может приводить к повышению концентрации обоих препаратов в плазме. Так, например, у посттрансплантационных больных, получающих Гливек, может наблюдаться повышение уровня циклоспорина. Поэтому при сочетании назначения этих препаратов необходим тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в крови с соответствующей модификацией его доз.

Гливек является ингибитором цитохромов CYP2D6 и CYP2D9. Препараты, метаболизирующиеся под действием данных ферментных систем, должны назначаться с осторожностью или заменяться на их аналоги. Так, например, варфарин метаболизируется CYP2D9, поэтому больным, которые получают Гливек и одновременно нуждаются в лечении антикоагулянтами, целесообразно назначать гепарин (низкомолекулярный - фраксипарин или обычный.)

Основной целью терапии хронической стадии ХМЛ является не только получение гематологической ремиссии, но и подавление Ph+ клон клеток. Лечение Гливек по своей эффективности значительно превосходит все существовавшие ранее подходы по возможности восстановления Ph-негативного гемопоэза. Полученные данные многоцентровых международных исследований показали значительно более высокую эффективность Гливек по сравнению с комбинированной терапией INFα в сочетании с низкими дозами цитозара у больных с вновь диагностированным ХМЛ. Результаты этих исследований позволяют рекомендовать Гливек как терапию первой линии у больных с хронически миелолейкозом. Перспективными являются направления по оценке комбинированной терапии Гливек и интерферонов. Планируются дальнейшие исследования комбинации Гливек с малыми дозами цитозара и INFα. У больных бластным кризом и Ph+ острым лейкозом обсуждается вопрос о целесообразности комбинации Гливек со стандартной химиотерапией. Другим возможным направлением использования Гливек может быть лечение минимальной остаточной болезни при цитогенетическом рецидиве после алло-ТКМ. Для доказательного ответа на такие вопросы, как увеличение выживаемости или возможность излечения на фоне лечения Гливек, потребуется время.

СУБЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ МИЕЛОЗ

Сублейкемический миелоз (миелосклероз с миелоидной метаплазией, идиопатический - первичный миелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, миелоидная спленомегалия, алейкемический миелоз - синонимы) относится к гемобластозам, проявляющимся миелопролиферацией типа панмиелоза или миеломегакариоцитарного миелоза, развитием вторичного миелофиброза, остеомиелосклероза, трехростковой миелоидной метаплазией селезенки, лейкоцитозом и омоложением гранулоцитарного ростка в крови. Характерно сочетание умеренного лейкоцитоза на фоне большой селезенки. При внешне сходном ХМЛ характерна обратная картина: высокий лейкоцитоз при относительно небольшой селезенке.

Принадлежность заболевания к гемобластозам и вторичный реактивный характер миелофиброза доказаны с помощью исследования типов Г-6-ФД в клетках крови и в фибробластах костного мозга и кожи у мулаток, гетерозиготных по этому ферменту [39].

Сублейкемический миелоз - лейкоз. Он не является ни "идиопатической", ни "первичной" фиброзирующей патологией костного мозга, а представляет собой типичную доброкачественную опухоль системы крови, которая, в отличие от ХМЛ, лишь примерно в четверти случаев трансформируется в опухоль злокачественную. Нередко наблюдаются семейные - у кровных родственников - случаи заболевания как сублейкемическим миелозом, так и эритремией и острым миелобластным лейкозом (доминантное наследование с невысокой пенетрантностью).

Источником опухолевого роста является клетка-предшественница миелопоэза. Поэтому нередко бывает картина панмиелоза с увеличением и гранулоцитов, и тромбоцитов, и эритроцитов. Развивающийся вторичный фиброз и остеосклероз изменяют всю архитектуру кроветворения и способствует развитию цитопений (чаще анемии, тромбоцитопении). Кроветворение в селезенке, печени носит опухолевый, а не викарный характер. При глубоких цитопениях на фоне выраженного фиброза костного мозга удаление селезенки ведет к повышению уровня эритроцитов, и тромбоцитов.

Заболеваемость сублейкемическим миелозом, равно как и эритремией, и хроническим мегакариоцитарным лейкозом, не возрастает под влиянием радиационных воздействий.

Патогенез миелофиброза и остеомиелосклероза при данном заболевании отчасти изучен. Допускаются индукция фибробластной активности

неопластическим клоном, серотонинемией, собственной сублейкемическому миелозу, аноксией и, наконец, причинная роль в развитии миелофиброза пролиферации мегакариоцитов и тромбоцитов, продуцирующих ростовый фактор, усиливающий пролиферацию фибробластов [5, 7]. Топография миелофиброза соответствует участкам скопления мегакариоцитов [5, 7, 21].

Без каких-либо клинических проявлений, за исключением очень медленного роста селезенки, болезнь может протекать 20 и более лет.

Патологическая анатомия. С помощью прижизненного морфологического исследования костного мозга больных методом трепанобиопсии установлено, что морфологической основой заболевания является миелопролиферация типа панмиелоза или миеломегакариоцитарного миелоза [1, 9, 10, 45] (рис. 1). Выявлена определенная мор-

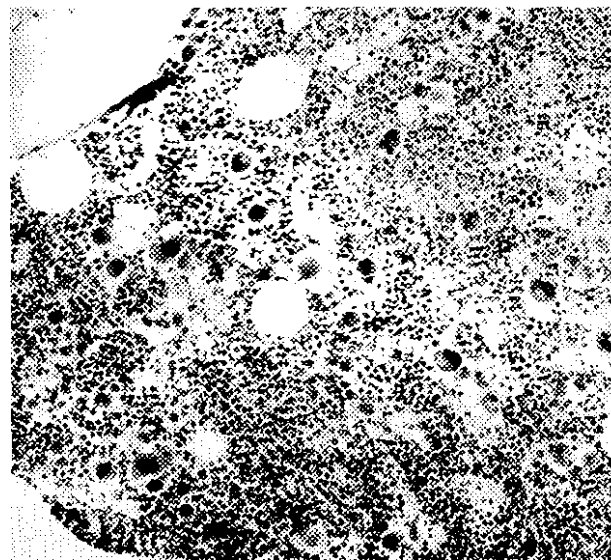


Рис. 1. Сублейкемический миелоз (гистологический срез трепанобиоптата, об. x20). Проплиферация трех ростков костного мозга с выраженным мегакариоцитозом.

фологическая стадийность заболевания: оно начинается с неравномерной пролиферации клеток 3 рядов и особенно мегакариоцитов (I стадия), постепенно присоединяется миелофиброз (II стадия), а затем остеомиелосклероз (III-IV стадия). Мегакариоциты отличаются большими размерами и атипизмом строения. В гиперпластическом костном мозге, как правило, уже имеется ретикулиновый миелофиброз, выявляемый импрегнацией нитратом серебра. Позднее появляются очаги грубоволокнистого коллагенового миелофиброза,

нарушающие архитектуру костного мозга, вплоть до беспорядочного его строения. В тяжах соединительной ткани сохраняются очаги гемопоэза, среди которых по-прежнему преобладают мегакарициты, запаянные между волокон, сдавленные и уродливые (рис. 2).

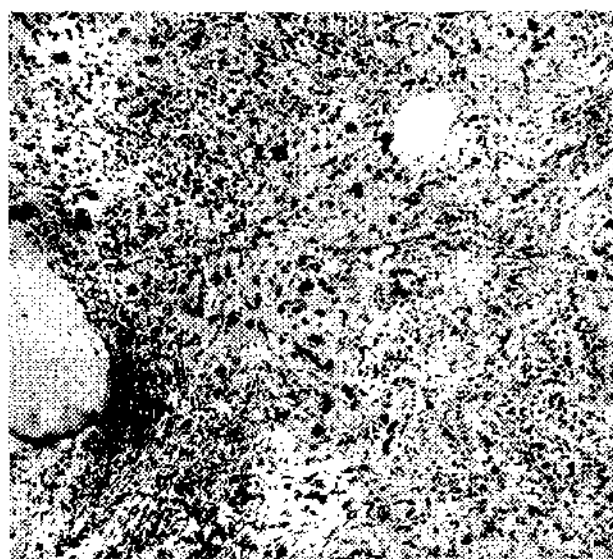


Рис. 2. Сублейкемический миелоз (гистологический срез трепанобиоптата, об.х20). Полиморфноклеточная пролиферация на фоне миелофиброза (крупные клетки с черными ядрами - мегакарициты).

В стадии образования неполноценной остеонной кости резко увеличивается число трабекул, имеющих причудливый вид, суживаются костномозговые пространства, заполненные тяжами соединительной ткани и редуцированным кроветворным костным мозгом. В отдельных полях зрения видна жировая ткань, прежде отсутствовавшая. Наблюдаются случаи ассоциации миелофиброза и остеосклероза с полным жировым перерождением костного мозга, чаще в одном и том же препарате имеются участки локальной гиперплазии кроветворных элементов рядом - участки жира, грубоволокнистого миелофиброза и остеосклероза.

В селезенке, как и в печени, выявляется трехростковое кроветворение с локализацией в синусах. Фолликулярная структура часто сохраняется, но в далеко зашедших случаях заболевания она нарушается: фолликулы малых размеров, имеются очаги фиброза, отложения гемосидерина, увеличено содержание макрофагов. Преобладают элементы эритропоэза, но не редкость - преимущественно гранулоцитарная или мегакариоцитарная направленность миелоидной метаплазии.

Особенностью экстрамедуллярного гемопоэза при сублейкемическом миелозе является его локализация в селезенке и печени, однако изредка патологоанатомически он выявляется и в других органах (легкие, почки), а также в мезентериальных или забрюшинных лимфатических узлах (собственные наблюдения).

Функциональные и топографические особенности гемопоэза. Радиологическими методами исследования функционального состояния гемопоэза установлено, что эритропоэз при данном заболевании усилен и часто неэффективен, тромбоцитопоэз значительно усилен, но тромбоцитемия часто отсутствует. Регистрируется экстрамедуллярный эритропоэз в селезенке (и печени), а также в трубчатых костях; захват изотопа костным мозгом плоских костей часто снижен, вплоть до полного отсутствия; в отдельных случаях единственным радиологически определяемым местом эритропоэза является селезенка.

Эритроцитокинетика, изучаемая с помощью добавочной метки эритроцитов ^{51}Cr , выявляет усиленную секвестрацию эритроцитов, нарастающую по мере увеличения селезенки. Полупериод жизни эритроцитов, меченных ^{51}Cr , уменьшается соответственно степени гемолиза; депонирующая и секвестрирующая функция селезенки увеличивается пропорционально ее размерам. Селезеночный пул эритроцитов иногда достигает 90% их ежедневной продукции [5, 7]. Исследования топографии костномозгового гемопоэза с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [11], а также ^{52}Fe , ^{55}Fe выявляет 4 его варианта:

- 1) редукция гемопоэза в плоских костях (различной выраженности), кроветворение в трубчатых костях, селезенке и печени;
- 2) экспансия кроветворения, аналогичная первой, без редукции кроветворения в плоских костях;
- 3) кроветворение определяется только в селезенке;
- 4) редукция гемопоэза в плоских костях, отсутствие диафизарного кроветворения, участие селезенки в кроветворении.

Радиологические исследования подтвердили неодновременность развития миелофиброза, его преимущественно «центрифугальное» распространение по костям, доказываемое трепанобиопсией и пункцией грудины: не являются редкостью «пустые» стерильные пункции при высокой клеточности гистологических препаратов костного мозга подвздошной кости.

Функциональное состояние тромбоцитов часто нарушено. Кинетика селезеночного эритропоэза ускорена, эффективность эритропоэза в селезенке ниже, чем в костном мозге.

Клиническая картина заболевания определяется его продолжительностью и тяжестью. Увеличение селезенки - самый частый и ранний признак заболевания - нередко выявляется за 10 лет и более до появления гематологических сдвигов и постановки диагноза. Иногда увеличение селезенки отмечается с детских лет.

Анемический синдром, выходящий на передний план у многих больных, имеет различный патогенез. К анемии чаще всего приводит усиление периферического гемолиза эритроцитов в резко увеличенной селезенке, который не может быть компенсирован повышением продукции эритроцитов из-за их нарушенного образования и неэффективного эритропоэза.

Заболевание может осложняться портальной гипертензией, частота которой составляет 10-20%. Ее причинами являются циррозы печени, вторичные по отношению к миелоидной метаплазии с сопутствующим образованием фиброзной ткани [9]; обструкция тока крови очагами миелопоза в печени и тромбозы в системе воротной вены.

Интересна возможность нивелировки гематологических проявлений заболевания при его осложнении тромбозами воротной вены на ранних этапах. После спленэктомии по поводу ошибочного диагноза синдрома Банти у ряда больных развиваются типичные для сублейкемического миелоза изменения в крови и в трепанате костного мозга подвздошной кости [6].

Часто бывают урикемия и урикозурия с осложнениями в виде пиелонефрита, нефросклероза, артериальной почечно-паренхиматозной гипертензии. Патологии почек способствует их смещение увеличенной селезенкой или печенью.

Нередко наблюдаются гиперагрегационные тромботические синдромы, особенно на клеточно-пролиферативной стадии заболевания, когда часты тромбоцитозы. Несостоятельность гемостаза, а также тромбоцитопения определяют различные геморрагические осложнения, в частности, нередкие кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, особенно если одновременно имеется портальная гипертензия.

Больные часто прогрессивно худеют, особенно при большой селезенке. Истощение связано с клеточным гиперкатаболизмом. Ему способствуют компрессия желудка и кишечника увеличенной селезенкой, нарушения пищеварения, иммунные осложнения.

Лихорадочный синдром наблюдается у 10-15% больных; по нашим наблюдениям, выраженная и затяжная лихорадка предвещает бластный криз, причем интервал между появлением лихорадки и

диагностикой криза может составлять 2-3 года. Оссалгии, вопреки обычным представлениям, нечасты. Упорные оссалгии в сочетании с лихорадкой и депрессией кроветворения прогностически неблагоприятны в плане перехода в терминальную фазу с бластным кризом или без него.

Заболевание часто сопровождается скрытой недостаточностью кровообращения из-за гиперволемии, снижением сопротивляемости вирусным и бактериальным инфекциям, аллергическими осложнениями.

Преобладает доброкачественное многолетнее течение с медленным увеличением селезенки (у многих наблюдаемых нами больных продолжительность заболевания составила 20-30 лет), но возможно острое и подострое развитие болезни с быстро прогрессирующей спленомегалией, лихорадкой, ранней анемизацией, тромбоцитопенией и другими осложнениями. Заболевание без спленомегалии может быть хроническим и острым; первому чаще свойственна высокая тромбоцитемия, второму - картина крови, подобная аплазии, напоминающая злокачественный миелофиброз.

По данным А.И. Воробьева и А.В. Демидовой (1979), заболевание проходит те же фазы, что и хронический миелолейкоз. Симптомы терминальной фазы: высокий бластоз, нарастающее омоложение формулы крови или наводнение крови эритрокариоцитами и осколками ядер мегакариоцитов, нередко лихорадка. Ей часто соответствуют III-IV морфологическая стадия заболевания и гиперспленизм. Бластный криз бывает, примерно, у 25% больных.

Возможно и ускоренное развитие терминальной фазы. Причинами смерти становятся недостаточность кроветворения, сердечная, почечная, печеночная недостаточность, дистрофия, инфекционные осложнения и др.

Критерии диагноза: спленомегалия с миелоидной метаплазией, преобладающим эритропоэзом, в крови умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг формулы до единичных промиелоцитов, миелоцитов, выраженная зернистость нейтрофилов, повышение процента базофилов, высокая щелочная фосфатаза нейтрофилов, эритрокарицитоз; в гистологических препаратах костного мозга в сочетании с мегакариоцитозом, выраженная полиморфноклеточная гиперплазия с миелофиброзом, образованием остеоида (оба признака не являются обязательными).

Необходимо исключить другие заболевания, которые могут сопровождаться миелофиброзом и остеосклерозом: эритремию, хронический миелолейкоз, хронический мегакариоцитарный мие-

лоз, острые лейкозы, лимфопролиферативные заболевания, миелокарциноматоз.

При дифференциальной диагностике с хроническим миелолейкозом, который также может сопровождаться реактивным миелофиброзом и выраженной спленомегалией, а иногда проявляться невысоким лейкоцитозом, вопрос решается в его пользу, если обнаруживают Ph-хромосому, низкое содержание щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови и преимущественно одноклассовый (миелоидный) тип клеточной пролиферации (число мегакариоцитов может быть также увеличено); остеосклеротический компонент для хронического миелолейкоза не характерен.

В дифференциальной диагностике с эритремией, способной вызывать выраженную спленомегалию и фиброз костного мозга, особое значение придается анамнезу: тяжесть плеторы, эффективность цитостатической терапии, рецидивы по эритремической линии свидетельствуют об эритремии. Возможны «гибридные» формы заболеваний с признаками 2 и 3 миелоэритроидных заболеваний и миелофиброзом.

Трудности диагностики особенно велики при атипичных формах миелофиброза без спленомегалии, с апластически подобной картиной периферической крови, нейтропенией, умеренным сдвигом гранулоцитарной формулы влево с единичными бластами и эритрокариоцитами. В литературе эти формы описаны под названием «злокачественный» или «острый» миелофиброз. Хотя **клинико-гематологический симптомокомплекс этой формы очерчен достаточно четко, ее право на нозологическую самостоятельность с самого начала подвергалось сомнению. Со временем стало ясно, что под этим названием описаны различные заболевания: острый миелобластный лейкоз с реактивным миелофиброзом, острый мегакариоцитарный лейкоз, так называемый острый панмиелоз (классификация ВОЗ 1982 г.), сублейкемический миелоз без спленомегалии с возможными аутоиммунными цитопеническими осложнениями [7].**

Дифференциальная диагностика с раковым остеосклерозом основана на обнаружении в трепанате подвздошной кости или пункциате костного мозга раковых клеток и выявлении ракового (или саркомного) поражения того или иного органа. Спленомегалия и миелоидное кроветворение в селезенке возможны и при раковом остеосклерозе.

В отдельных случаях необходима дифференциальная диагностика с заболеваниями печени и внепеченочной портальной гипертензией, синд-

ромом Бадда-Киари. Проблема осложняется тем, что при сублейкемическом миелозе изменения в периферической крови могут отсутствовать, равно как при заболеваниях портального тракта может отсутствовать цитопения. Во всех спорных случаях необходимо комплексное обследование: трепанобиопсия костного мозга, биопсия селезенки, печени, уточняющие диагноз. Следует помнить о возможности осложнения сублейкемического миелоза портальной гипертензией и циррозом печени, чтобы не принять осложнения за самостоятельное и единственное заболевание.

Лечение. В настоящее время цитостатическая терапия проводится лишь по определенным показаниям: при нарастающем лейкоцитозе; тромбоцитемическом и плеторическом вариантах заболевания; выраженной спленомегалии с компрессионными явлениями; гиперспленизме.

В лечении сублейкемического миелоза значительной клинической проблемой является анемический синдром, иногда требующий постоянных трансфузий эритроцитарной массы. Во избежание перегрузки организма железом время от времени полезны короткие курсы десфералотерапии.

В отдельных случаях альтернативой частым гемотрансфузиям является назначение рекомбинантного эритропоэтина (по 2000-4000 МЕ подкожно х 2-3 раза в неделю) [56].

При упорных лейко- и тромбоцитопениях, глубоком анемическом синдроме (часто осложненном различной степенью гемолитического процесса) встает вопрос о спленэктомии. При этом следует иметь в виду, что иногда эта операция сопровождается высоким уровнем кровоточивости и представляет технические сложности для хирурга. Показатели гемостаза могут резко измениться в процессе выполнения операции, и даже при отсутствии исходных нарушений в коагулограмме можно столкнуться с непредвиденными обстоятельствами. Поэтому проведение спленэктомии должно быть заранее обеспечено достаточным количеством эритроцитарной и тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы.

Для хорошо оборудованных и оснащенных клиник летальность при спленэктомии составляет менее 10%, однако последующий ответ в отношении коррекции анемии спорен и признается не всеми авторами. Наиболее удачные результаты наблюдаются, когда анемия носит гемолитический характер.

Показания к спленэктомии:

- 1) выраженная гемолитическая анемия, не поддающаяся консервативной терапии и требующая частых гемотрансфузий;
- 2) глубокая тромбоцитопения с геморрагическим синдромом при неэффективности консервативной терапии;
- 3) рецидивирующие инфаркты селезенки и механические компрессионные явления;
- 4) внепеченочный портальный блок.

Обязательным условием проведения спленэктомии являются коррекция нарушений гемостаза под контролем коагулограммы, профилактика и лечение тромбозов и ДВС-синдрома с помощью гепарина. При послеоперационных тромбоцитозах показаны дезагреганты: ацетилсалициловая кислота, тиклид, плавикс.

При правильном отборе больных для спленэктомии достигается значительный терапевтический эффект до 5 лет и более [6, 7]. Вместе с тем спленэктомия остается серьезным вмешательством, чреватым опасными непосредственными осложнениями: кровотечениями, некрозом поджелудочной железы, пневмонией, тромбозами сосудов. Обычно к операции прибегают тогда, когда терапевтические мероприятия исчерпаны.

Различные проявления заболевания диктуют выбор терапии. Постепенное увеличение селезенки, нарастающий лейкоцитоз и увеличение числа тромбоцитов заставляют прибегать к назначению цитостатических препаратов. Цитостатическая терапия включает миелосан, гидроксимочевину (Hydrea), алкеран. Следует проявлять осторожность в определении суточной дозы (рекомендуются половинные дозы по отношению к применяемому при ХМЛ) и систематически контролировать гематологические показатели.

К сожалению, полностью ушел из практики миелобромол (снят с производства), поэтому в настоящее время главным и основным цитостатическим препаратом является гидроксимочевина (гидреа), с помощью которой удается корректировать опухолевую массу и размеры селезенки. Недостатком этого препарата является необходимость постоянного приема. Доза регулируется в зависимости от количества лейкоцитов, в среднем из расчета 10-15 мг/кг массы тела.

Хорошие результаты получены при лечении препаратами $INF\alpha$ (Реаферон, Интрон А, Роферон А). В отличие от ХМЛ назначаемые дозы $INF\alpha$ значительно ниже: обычно они не превышают 3 МЕ 3-5 раз в неделю [22, 26, 51, 52].

Имеются данные о значительном снижении выраженности миелофиброза в результате длительного применения $INF\alpha$ [38, 35, 27, 29, 24,

50, 59]. Представляется логичным начинать лечение сублейкемического миелофаза именно с $INF\alpha$ (обычно указанные выше дозы переносятся вполне удовлетворительно), особенно когда одним из главных гематологических проявлений является гипертромбоцитоз [59, 57, 43, 51, 50]. По нашим наблюдениям, длительная терапия $INF\alpha$ способствует эффективной коррекции гипертромбоцитоза.

Вместе с тем отмечено, что применение одного $INF\alpha$ при выраженной спленомегалии не позволяет в большинстве случаев добиться уменьшения размеров селезенки и требуется добавление гидроксимочевины [13, 14, 15].

Так же, как и при других миелопролиферативных заболеваниях, сопровождающихся гипертромбоцитозом, с успехом используют анагредид [54, 16, 48].

Лучевая терапия обычно не назначается [41].

При бластном кризе используют принципы терапии острого лейкоза.

Глюкокортикостероидные гормоны являются средством выбора для лечения гемолитической анемии, тромбоцитопении как аутоиммунной, так и гиперсеквестрационной. В зависимости от тяжести анемии применяют 2 схемы лечения: при одной назначают средние дозы преднизолона (30-50 мг/сут), при другой большие - 2 мг/кг на 2 недели с последующим переходом на средние и небольшие дозы до получения эффекта.

Глюкокортикостероидные гормоны можно назначать и при анемии другого генеза, в том числе и вызванной нарушением образования эритроцитов, обычно в средней или небольшой (15-20 мг) дозе сроком на 2-3 месяца. Иногда и здесь себя оправдывают большие дозы преднизолона (2 мг/кг/сут).

Андрогены обычно используют при анемии с низким числом ретикулоцитов и неэффективности терапии преднизолоном. В соответствии с ней назначают или оксиметолон по 2,5 мг/кг/сут или масляный раствор тестостерона знатата по 600 мг внутримышечно 1 раз в неделю на протяжении 6 месяцев на фоне ежемесячного контроля за функциональными пробами печени и пробным действием терапии в целом. Вместо андрогенов можно применять анаболические гормоны - неробол по 30 мг/сут. При назначении их для борьбы с истощением доза уменьшается до 10-15 мг/сут [7].

Осложнение мочекишечным диатезом - показание к назначению аллопуринола (милурит).

ЭРИТРЕМИЯ И ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) - хронический лейкоз с поражением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, сохранившей способность дифференцироваться по 4 росткам, преимущественно по красному. На определенных этапах заболевания, а иногда и с самого начала, к пролиферации клеток в костном мозге присоединяется миелоидная метаплазия в селезенке. Заболеваемость составляет от 0,6 до 1,6 на 100 000 населения. Наблюдаются наследственные случаи болезни.

Патогенез. Клональная природа миелопопролиферации при эритремии показана исследованиями Г-6-ФД у больных эритремией мулаток, гетерозиготных по этому ферменту: в эритроцитах, гранулоцитах и тромбоцитах обнаружен только один тип, тогда как в фибробластах кожи и костного мозга - оба типа этого фермента [17, 53].

Цитогенетика. Специфических цитогенетических аномалий при эритремии не найдено. По данным Wurster-Hill и соотр. (1976), исследовавших 140 больных, эти аномалии составляют 26%, чаще других выявляются патология типа 20q, трисомия в группе C (8-й или 9-й пары), парциальная трисомия (19-й или 8-й пары), недостаток хромосом в группе CD, добавочный хромосомный материал в группе G, изредка делеция 13q и 12q [7].

Дефекты хромосом - анеуплоидия, псевдополноценные структурные aberrации - имеют клональный характер и не обнаруживаются в лимфоцитах. У **леченных цитостатиками** они встречаются чаще. Больные с первоначально обнаруженными нарушениями кариотипа не предрасположены к более злокачественному течению заболевания.

Хотя морфологических, ферментных и цитогенетических признаков поражения лимфатической системы при эритремии не имеется, функциональное состояние Т-лимфоцитов изменено: обнаружен сниженный ответ на известные митогены и повышение их спонтанной активности [7].

Патологическая анатомия. Характерными патологоанатомическими признаками нелеченой эритремии являются переполнение всех органов и тканей кровью, тромбы и их последствия, а также изменения костного мозга, селезенки и печени различной выраженности. В эритремической стадии в костном мозге обычно наблюдается тотальная гиперплазия 3 ростков с полным вытеснением жира.

Помимо этого классического варианта, могут наблюдаться изменения еще 3 типов: гиперпла-

зия эритроидного и мегакариоцитарного ростков, гиперплазия эритроидного и гранулоцитарного ростков; гиперплазия преимущественно эритроидного ростка. Запасы железа в костном мозге значительно уменьшены. Плацдарм кроветворения часто расширен, жировой костный мозг может выглядеть красным, кроветворным [7].

Селезенка переполнена кровью, содержит участки инфарктов различной давности, агрегаты тромбоцитов и, нередко, начальные, умеренные или значительные признаки миелоидной метаплазии с локализацией в синусах. Фолликулярная структура обычно сохранена.

В печени, наряду с полнокровием, наблюдаются очаги фиброза, дискомплексация печеночных балок, иногда - миелоидная метаплазия с локализацией в синусоидах. В желчном пузыре часто видны очень густая желчь и пигментные камни.

Нередкой находкой являются уратовые камни, пиелонефрит, сморщенные почки, значительная патология их сосудов.

В анемической стадии заболевания наблюдается выраженная миелоидная метаплазия селезенки и печени и гепатоспленомегалия. Костный мозг часто фиброзирован. При этом миелоидная ткань может быть и гиперплазированной и редуцированной, сосуды костного мозга резко увеличены в количестве и морфологически изменены. В паренхиматозных органах выявляются дистрофические и склеротические изменения. Нередки проявления тромботического или геморрагического синдрома.

Функциональная активность эритропоэза, по данным радиологических исследований с применением ^{59}Fe и ^{52}Fe , резко повышена: укорочен период полувыведения ($T_{1/2}$) радиоактивного железа, введенного в вену, усилена его утилизация костным мозгом и ускорен кругооборот [11].

Исследование с помощью ^{99m}Tc при эритремии выявляет нормальную топографию гемопоэза с его возможным распространением на проксимальные, а затем на дистальные отделы трубчатых костей, селезенку и печень. В дальнейшем постепенно уменьшается эритропоэз в плоских костях, а по мере развития миелофиброза и остеосклероза - и в трубчатых костях [11].

Наблюдается ускорение захвата ^{59}Fe без должного роста радиоактивности эритроцитов, что свидетельствует о гибели части эритроидных элементов на ядерных стадиях. «Селезеночные» эритроциты имеют маркеры эмбрионального эритропоэза [7, 20].

Продолжительность жизни эритроцитов при

эритремии может быть нормальной и укороченной, причем по мере увеличения селезенки она укорачивается [11]. Тромбоцитопоз, исследованный с помощью ^{51}Cr , усилен у всех больных, в среднем он превышает норму в 7,1 раза (1,7-17 раз).

Средняя продолжительность жизни тромбоцитов часто укорочена, имеется отрицательная связь между их выживаемостью и величиной селезенки.

Клиника. Заболевание начинается постепенно. Нарастают покраснение кожных покровов, слабость, тяжесть в голове, увеличение селезенки, артериальная гипертония, а у половины больных - мучительный кожный зуд после умывания, мытья, плавания. Иногда первыми проявлениями заболевания становятся некрозы пальцев, тромбозы крупных артерий нижних и верхних конечностей, тромбофлебит, тромботический инсульт, инфаркт миокарда или легкого и особенно эритромегалгия - острая жгучая боль и покраснение в кончиках пальцев, устраняемые ацетилсалициловой кислотой на 1-3 дня.

В анамнезе у многих больных задолго до установления диагноза имеются указания на кровотечение после экстракции зубов, кожный зуд после ванны и «хорошие» (т.е. несколько повышенные) показатели красной крови, которым не придавали должного значения. Wassermann, Gilbert (1966) удачно разделили все симптомы заболевания по стадиям в связи со степенью гиперпродукции эритроцитов (плеторой), гранулоцитов, в том числе и базофилов, тромбоцитов, или клеточным гиперкатаболизмом, или миелоидной метаплазией селезенки [7].

В I стадии, продолжительность которой составляет 5 лет и более, наблюдается умеренная плетора, селезенка не пальпируется. В крови на этой стадии преобладает умеренный эритроцитоз. В трепанате костного мозга - картина панмиелоза. Изредка на этой стадии картина трепаната нормальная. Сосудистые и висцеральные осложнения в это время возможны, но не часты.

Выделение начальной (I) стадии эритремии условно. По существу это стадия с малосимптомными проявлениями, более свойственная пожилым больным. Важно не смешивать эти формы с вторичными эритроцитозами. Селезенка обычно не пальпируется, но скинтиграфическое и ультразвуковое исследование нередко выявляет ее небольшое увеличение. Тромботические осложнения в этой стадии заболевания возможны.

II A стадия процесса - эритремическая - является развернутой, для нее характерна миелоидная метаплазия селезенки. Продолжительность

этой стадии составляет 10-15 лет и более. Субъективное состояние в это время чаще нарушено. Выражены плетора, спленомегалия и гепатомегалия. Тромбозы артериальных и венозных сосудов, геморрагические осложнения наблюдаются чаще, чем на I стадии. Анализ крови указывает на «чистую» эритроцитемию или эритроцитемию и тромбоцитоз или панмиелоз и нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, увеличением числа базофилов. В костном мозге наблюдается тотальная трехростковая гиперплазия с выраженным мегакариоцитозом, возможны ретикулиновый и очаговый, коллагеновый миелофиброз.

К стадии II Б также относится эритремический, развернутый процесс, но с миелоидной метаплазией селезенки. Плетора может быть выражена в большей или меньшей степени, наблюдаются спленомегалия и гепатомегалия. В крови в этой стадии отмечается панцитоз с лейкоцитозом выше $15 \times 10^9/\text{л}$ и сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов, единичные эритрокарициты, щелочная фосфатаза в гранулоцитах повышена. В костном мозге, как и в II A стадии - панмиелоз, но может преобладать гиперплазия гранулоцитарного ростка, возможен ретикулиновый и очаговый коллагеновый миелофиброз. В клинической картине нередко ведущими оказываются аллергические осложнения и уратовый диатез.

В этой стадии могут наблюдаться истощение больного, рецидивирующие тромботические осложнения и кровоточивость.

III стадию эритремии называют анемической. Бывают и картина хронического миелопейкоза, и анемический и тромбоцитопенический синдром или даже панцитопения. В костном мозге может быть выражен миелофиброз, миелопоз в одних случаях сохранен, а в других - редуцирован. В увеличенной селезенке и печени наблюдается миелоидная метаплазия. Исходом эритремии могут быть острый лейкоз, гипопластическое состояние кроветворения и трудно классифицируемые гематологические изменения.

Артериальная гипертония, возникающая при эритремии в 35-50% случаев, обусловлена повышением периферического сопротивления в ответ на увеличенную вязкость крови, развитием уратового диатеза, хронического пиелонефрита, нарушениями кровообращения в паренхиме почек, тромбозом и склерозом почечных артерий и т.д. [7].

Специфичный для эритремии кожный зуд, связанный с мытьем, наблюдается у 50-55% больных. У многих больных он становится главной жалобой, возникает не только от контакта с водой, но и спонтанно, сказывается на работоспособности.

Частыми осложнениями развернутой стадии

заболевания являются микроциркуляторные расстройства с клиникой эритромелалгии, переходящих нарушений церебрального и коронарного кровообращения и геморрагических отеков голени, а также тромбозы венозных и артериальных сосудов и кровотечения. Уже на этой стадии могут быть нарушения гемостаза, которые выглядят как тромбофилия [12], выявляемая только лабораторно и не имеющая клинических проявлений. Вместе с тем нарушения гемостаза могут быть и более выраженными, вести к локальному внутрисосудистому свертыванию по типу микротромбозов или к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию - ДВС-синдрому.

Патогенез тромботических осложнений эритремии состоит в увеличении массы циркулирующих эритроцитов, замедлении тока крови и повышении ее вязкости. Их развитию способствует тромбоцитоз. В крови нередко определяются циркулирующие агрегаты тромбоцитов, что бывает следствием не только их количественного увеличения, но и нарушения функциональных свойств тромбоцитов [7].

Наряду с тромботическими процессами, склонность к кровотечениям - спонтанным и особенно спровоцированным экстракцией зубов и любым другим, даже малым хирургическим вмешательством - уникальная особенность эритремии.

Геморрагические осложнения эритремии полностью ликвидируются у больных, леченных кровопусканиями, когда нормализуются показатели гемоглобина, гематокрита [58]. С развитием эритремии (II Б стадия), нередко наблюдается **дефицит железа**, нивелирующий плетору. Клинические проявления дефицита железа - слабость, снижение сопротивляемости инфекциям, истончение ногтей - чаще наблюдаются у лиц старшего возраста.

Развитию анемической стадии предшествует определенная динамика клинико-гематологических данных, в частности, увеличение селезенки, постепенное уменьшение плеторического синдрома, появление лейкоэритробластической картины периферической крови. В костном мозге постепенно развивается миелофиброз, которому могут сопутствовать смена типа клеточной пролиферации, нарастание патологии сосудов костного мозга и неэффективность эритропоэза - исход эритремии во вторичный миелофиброз [7].

Благодаря достижениям современной терапии продолжительность жизни больных приближается к популяционной, а медиана длительности болезни составляет от 11 до 15 лет. Основную угрозу для жизни больных в эритремической стадии представляют сосудистые осложнения, а в ане-

мической - гематологические, среди которых вырос удельный вес острого лейкоза, увеличившегося у больных, леченных цитостатиками.

Существуют и другие формы и варианты течения заболевания, при которых с самого начала выявляется спленомегалия за счет миелоидной метаплазии, сосуществующая с плеторой, не имеющей тенденции к уменьшению на протяжении 5-10 лет, иногда и более. Рецидивы заболевания после цитостатической терапии протекают преимущественно с той же ассоциацией плеторы и спленомегалии. Это всегда панцитозные формы заболевания с лейкоэритробластической картиной крови, более тяжелые, чем обычная эритремия. Эти формы обозначают как гибридные, пограничные с истинной полицитемией и идиопатическим миелофиброзом (в их терминологии) и имеющие признаки обоих заболеваний. От эритремии они отличаются ранней и выраженной внекостномозговой экспансией, большей трехростковой направленностью миелопролиферации и ретикулиновым миелофиброзом, а от сублейкемического миелоэритроцитоза - наличием плеторы и длительностью миелопролиферации, отсутствием тенденции к быстрому завершению ретикулинового миелофиброза обычным, коллагеновым [7].

Duhamel (1970) относит эти формы к эритремии второго типа; американские авторы - просто к эритремии. Мы обозначаем их как эритремию в развернутой фазе с ранней миелоидной метаплазией селезенки и ретикулиновым миелофиброзом. Следует отметить, что этим формам свойственны более частая лейкомизация и завершение острым лейкозом и хроническим миелолейкозом.

Вместе с тем анемия, развивающаяся при эритремии, может иметь различный патогенез, не всегда связана с прогрессией процесса и во многих случаях с успехом лечится.

Анемия может быть железодефицитной, обусловленной кровотечениями и кровопусканиями, гемолитической, следствием неэффективного эритропоэза или сужения плацдарма эритропоэза при резко выраженном миелофиброзе. При исходе эритремии в острый лейкоз или в гипоплазию кроветворения наблюдается анемия, свойственная этим процессам [7]. Следует выделять гемодилюцию со снижением уровня гемоглобина, связанную с увеличением объема циркулирующей плазмы вследствие спленомегалии.

Частота исхода эритремии в острый лейкоз составляет 1% у нелеченных и 11-15% у леченных цитостатиками - хлорбутином, ³²P. Чаще развиваются острый миелобластный, миеломонобластный формы лейкоза и эритромиелоз. Предвестниками острого лейкоза, возникающими иногда

за 2-3 года до его диагностики, являются неинфекционная лихорадка, немотивированные лейкопения, тромбо- или панцитопения, иногда оссалгии и трудно квалифицируемые дерматиты.

Постэритремический миелофиброз - результат естественной эволюции заболевания. Он наблюдается у каждого больного эритремией, доживающего до этого периода (10-20 лет эритремической стадии, иногда больше). Поразительно различие его гематологических проявлений и течения - от доброкачественного, с гематологической компенсацией, до злокачественного, с быстрой анемизацией, депрессией грануло- и тромбоцитопоза, иногда с малопрцентной бластемией. В этих случаях, вероятно, следует предполагать опухолевую прогрессию заболевания, до проявления которой в форме бластного криза могут пройти месяцы и годы.

Закономерности опухолевой прогрессии гемобластозов [4] распространяются и на эритремию, что подтверждается и цитогенетическими исследованиями.

Диагностика эритремии осложняется тем, что она не является единственной причиной эритроцитоза. Различают следующие виды **краснокровия (эритроцитозов)**.

I. Эритремия.

II. Вторичные абсолютные эритроцитозы (вследствие повышенного образования эритропоэтинов).

1. При генерализованной тканевой гипоксии (гипоксические, компенсаторные):

а) с артериальной гипоксемией: «высотная» болезнь, хронические обструктивные заболевания легких, врожденные «синие» пороки сердца, артериовенозные соустья, ожирение - синдром Пиквика, карбоксигемоглобинемия (преимущественно вследствие курения табака);

б) без артериальной гипоксемии: гемоглобинопатии с повышенным сродством к кислороду, дефицит 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

2. При опухолях (паранеопластические, дисрегуляторные): гипернефроидный рак почек, гемангиобластома мозжечка, гепатома, миома матки, опухоли (или гиперплазии) коркового и мозгового слоев надпочечников, аденома и киста гипофиза, маскулинизирующие опухоли яичников.

3. При локальной ишемии почек (дисрегуляторные): кисты почек (солитарные и множественные), гидронефроз, отторжение почечного трансплантата, стеноз почечных артерий.

4. Кобальтовые (преимущественно экспериментальные).

III. Вторичные относительные, гемоконцентрационные эритроцитозы: стресс-эритроцитоз, синдром Гайсбека, псевдополициитемия и др.

IV. Первичный эритроцитоз. Под этим названием описан ряд семейных немиелопролиферативных заболеваний с неясным и неоднозначным патогенезом (Ю.Н. Токарев и др., 1981).

Кроме описанных эритроцитозов, встречается, и не так редко, своеобразная плетора «мясоедов» - любителей мяса. Внешним признакам плеторы - красное лицо, конъюнктивы, ладони - соответствует и высокий эритроцитоз, достигающий уровня $5,5-5,8 \times 10^{12}/л$. Эти лица склонны к повышенной тромбогенности (гиперкоагуляционный синдром). Картина трепаната у них нормальна. Им показаны нормализующие состав крови эритроцитаферезы, ограничения употребления мяса.

Эритремию диагностируют по определенным стандартизированным критериям. Можно заподозрить эритремию по увеличению показателей красной крови и гематокрита в периферической крови: для мужчин более $5,7 \times 10^{12}/л$ эритроцитов, гемоглобин более 177 г/л, Ht более 52%; для женщин - более $5,2 \times 10^{12}/л$ эритроцитов, гемоглобин более 160 г/л, Ht более 48-50%.

Критерии диагностики эритремии:

Категория А

A.1. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов: для мужчин более 36 мл/кг, для женщин более 32 мл/кг.

A.2. Нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%).

A.3. Спленомегалия.

Категория В

B.1. Лейкоцитоз более $12 \times 10^9/л$ (при отсутствии инфекций и интоксикаций).

B.2. Тромбоцитоз более $400 \times 10^9/л$ (при отсутствии кровотечений).

B.3. Увеличение содержания щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекций и интоксикаций).

B.4. Увеличение ненасыщенной витамин B_{12} -связывающей способности сыворотки крови (более 220 пг/мл).

Диагноз достоверен при 2 любых положительных признаках категории А и В или всех 3 признаках категории А.

При плеторе, спленомегалии, лейкоцитозе и тромбоцитозе диагноз эритремии сложностей не представляет, однако даже в этих случаях обязательна трепанобиопсия подвздошной кости с целью морфологического подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики с другими ми-

елопролиферативными заболеваниями.

Диагностические проблемы возникают в отношении чисто эритроцитемических форм полицитемии без спленомегалии, которые могут оказаться как эритремией, так и эритроцитозами: около 30% больных эритремией при диагностике не имеют лейкоцитоза и тромбоцитоза.

При дифференциальной диагностике необходимо радиологическое измерение массы циркулирующих эритроцитов (метка ^{51}Cr , а иногда и объема циркулирующей плазмы с помощью сывороточного альбумина, меченного ^{131}I).

При обнаружении нормальной массы циркулирующих эритроцитов и уменьшенного объема плазмы диагностируется относительный эритроцитоз, который, по данным ряда авторов, встречается в 5 раз чаще, чем абсолютный [7].

Относительные эритроцитозы обычно возникают у мужчин, имеющих избыточную массу тела, артериальную гипертензию и неврастению, а также у постоянно принимающих диуретики. Курение является достоверной причиной вторичного абсолютного эритроцитоза, связанного с повышением содержания в крови окиси углерода до 11% при норме 1-1,5%.

Относительный эритроцитоз следует предполагать тогда, когда при повышенных показателях красной крови больные имеют обычную окраску кожи и слизистых оболочек.

При увеличении массы циркулирующих эритроцитов проводится дифференциальная диагностика между эритремией и абсолютными эритроцитозами. Для этого необходимы артериальная оксигеометрия и измерение pO_2 (в ряде случаев в покое и после нагрузок, днем, вечером и ночью, в вертикальном и горизонтальном положениях); при исключении артериальной гипоксемии определяются p_{50}O_2 и кривая диссоциации оксигемоглобина; при ее сдвиге влево предполагаются гемоглобинопатии с повышенным сродством к кислороду или врожденный дефицит 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. У курящих содержание карбоксигемоглобина надо исследовать утром, днем и вечером, а также через 5 дней после прекращения курения.

При исключении гипоксических эритроцитозов объектом исследования должны стать почки, а затем другие органы и системы, заболевания которых сопровождаются эритроцитозом.

Наиболее доступна дифференциальная диагностика с помощью трепанобиопсии подвздошной кости, информативность которой - около 90%. Неопластическую пролиферацию важно отличать от реактивной, наблюдаемой при кровотечениях, сепсисе, раке некоторых локализаций, реновас-

кулярной гипертензии и др. Изредка изменений костного мозга при эритремии нет, и тогда диагноз эритремии можно поставить лишь в процессе длительного наблюдения при убедительной клинико-гематологической картине [7].

Для дифференциальной диагностики эритремии и эритроцитозов целесообразно определять уровень эритропоэтина в сыворотке крови и колониобразующую способность эритроидных предшественников крови и костного мозга *in vitro*. Для эритремии характерны сниженный уровень эндогенного эритропоэтина и способность эритроидных предшественников к спонтанному образованию колоний в культуре (без добавления эритропоэтина).

Следует учитывать морфологические и функциональные характеристики клеток крови. Эритремию подтверждают крупные формы тромбоцитов и нарушение их агрегационных свойств, увеличение количества нейтрофилов более $7 \times 10^9/\text{л}$; повышение содержания в них щелочной фосфатазы, обнаружение высокого содержания на мембране нейтрофилов рецепторов к IgG; повышение содержания лизоцима и витамин B_{12} -связывающего протеина (продукты секреции нейтрофилов в плазму), увеличение абсолютного числа базофилов (окраска акриловым синим) более 65 в мкл, увеличение содержания гистамина в крови и моче (продукт секреции базофилов).

Больные, у которых причины полицитемии выяснить не удалось, должны относиться к группе больных с неклассифицируемой полицитемией. Цитостатическое лечение им не показано.

Лечение эритремии традиционно начинается с кровопусканий, причем у лиц старшего возраста они не должны носить объемного характера. Считается, что прежде всего надо стремиться к достижению нормального уровня гематокрита (<0,45%), а далее поддерживать показатель последнего на этом же уровне [42].

Так же, как и при других хронических миелопролиферативных заболеваниях, при эритремии, особенно если она сопровождается тромбоцитозом, могут наблюдаться мучительные проявления эритромелалгии, которые купируют назначением низких доз аспирина (40-80 мг ежедневно) [18].

Установлено, что коррекция плеторического синдрома качественно и надолго достигается при применении эритроцитафереза.

Больные должны ежегодно проходить диспансеризацию - осмотр окулиста, невропатолога, гинеколога и т. д. Как правило эритремия движется в направлении озлокачествления, возникают новые мутации. Как это ни парадоксально, но процент возникновения других онкологических забо-

леваний весьма велик.

Основные осложнения заболевания - это тромбозы, болевые эпизоды, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки [55, 46]. Для предотвращения риска последних назначают дезагреганты в обязательном порядке, часто используют тиклид, плавикс, пентоксифиллин (например Вазонит, Шварц Фарма).

Показаниями к кровопусканиям (эритроцитаферезу) как единственному методу лечения являются:

- эритремия доброкачественного течения,
- ее чисто эритроцитемический вариант,
- репродуктивный возраст больного,
- рецидивы эритремии после цитостатической терапии со снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Преимуществом кровопускания являются отсутствие лейкозогенного действия и быстрая нормализация массы циркулирующих эритроцитов и вязкости крови, что надежно предупреждает геморрагические и тромботические осложнения. Кровопускания уменьшают другие проявления эритремии - кожный зуд, уратовый диатез, висцеральные осложнения и мало влияют на величину селезенки. Иногда они осложняются тромбозами сосудов в результате гиперкоагуляции и тромбозом легочной артерии. Многократные кровопускания вызывают дефицит железа.

Задача терапии - нормализация количества гемоглобина и показателя гематокрита, поскольку именно при этом риск сосудистых осложнений резко снижается. Кровопускания назначают по 500 мл через день в стационаре и через 2 дня при амбулаторном лечении. Вместо кровопусканий лучше проводить эритроцитаферез. Количество кровопусканий определяется достижением нормальных показателей красной крови.

У больных пожилого возраста или имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (особенно пороки сердца) или плохо переносящих кровопускания однократно удаляют не более 350 мл крови, а интервалы между кровопусканиями несколько удлиняют. Для облегчения кровопусканий и профилактики тромботических осложнений накануне и в день эксфузии или в течение всего периода кровопусканий, а также 1-2 недели после окончания лечения (в зависимости от наличия или отсутствия реактивного тромбоцитоза к концу лечения) следует назначать дезагрегантную терапию - ацетилсалициловую кислоту или тиклид.

Дополнительно с целью профилактики тромбозов легочной артерии непосредственно перед кровопусканием рекомендуется внутривен-

ное введение 5000 ЕД гепарина и введение под кожу живота по 5000 ЕД гепарина 2 раза в сутки на протяжении нескольких дней после кровопусканий. Используют и низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах.

По окончании лечения состояние больных и картину крови контролируют каждые 6-8 недель. Рецидив плеторического синдрома и гемоглобина выше 140 г/л требует повторения кровопусканий по той же схеме.

Показаниями к назначению цитостатической терапии служат эритремия с лейкоцитозом, тромбоцитозом и спленомегалией, кожным зудом, сохраняющимся на фоне кровопусканий, висцеральными и сосудистыми осложнениями, тяжелым состоянием больного, а также недостаточная эффективность предшествующей терапии кровопусканиями, плохая переносимость и осложнение тромбоцитозом. При клинической картине дефицита железа, связанного с кровопусканиями, дают препараты железа. Пожилой возраст больных (старше 50 лет), невозможность организовать терапию кровопусканиями и контроля за ней расширяют показания к цитостатической терапии.

В последние годы мы не используем ^{32}P из-за выявленного уже в 50-60-х годах его лейкозогенного действия. При эритремии с тромбоцитемией, а также у больных молодого возраста желательнее лечение гидроксимочевинной. Препарат назначают внутрь в дозе 30 мг/кг в день, разделенной на 2 приема, в течение 1 недели. Затем назначают поддерживающую дозу 15 мг/кг ежедневно, пока число лейкоцитов превышает $3,5 \times 10^9/\text{л}$ и число тромбоцитов - $100 \times 10^9/\text{л}$. При необходимости поддерживающую дозу увеличивают до 20 мг/кг в день [46].

Хорошие результаты цитостатической терапии наблюдаются и при назначении невысоких доз гидроксимочевины. Считается, что этот препарат не обладает выраженным мутагенным эффектом [42, 46].

Имеются оптимистичные данные о применении препаратов интерферона-альфа в лечении эритремии [36, 27, 28, 37]. Ряд авторов сообщают о достаточно большом количестве наблюдений, когда на фоне длительного применения $\text{INF}\alpha$ были купированы плетора, гипертромбоцитоз и даже мучительный кожный зуд [60, 25, 47].

Дозы $\text{INF}\alpha$ обычно варьируют от 3 до 5 МЕ x 3 раза в неделю, но все-таки целиком зависят от индивидуальной переносимости [46, 55, 44].

Мы располагаем не одним десятком наблюдений успешного использования $\text{INF}\alpha$ при хронических миелопролиферативных заболеваниях, в том числе и при эритремии, особенно в случаях с

резко выраженным гипертромбоцитозом [13, 14, 15]. Обсуждаются перспективы использования пегилированных форм $INF\alpha$ (Пег-Инtron, Пегасис), преимуществом которых является введение препарата 1 раз в неделю [46]. При гипертромбоцитозе используют анагредид, позволяющий сдерживать гиперпродукцию тромбоцитов за счет его влияния на вызревание мегакариоцитов [48, 55].

Все эти препараты - интерферон, анагредид, гидреа - позволяют сохранять трудоспособность и хорошее качество жизни пациентов.

Цитостатическая терапия обычно комбинируется с кровопусканиями, назначаемыми до нормализации уровня гемоглобина.

Гематологический контроль за ходом лечения проводят еженедельно, а к концу лечения - каждые 5 дней. В процессе лечения не следует допускать падения числа лейкоцитов ниже $5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Результаты оценивают через 2-3 месяца.

Поддерживающая терапия цитостатиками не рекомендуется из-за малой эффективности и опасности лейкозогенного действия. Предпочтительно своевременное курсовое лечение в полном или сокращенном объеме при склонности к рецидиву.

При артериальной гипертензии, не устраняемой кровопусканиями, назначают гипотензивные средства адекватно тяжести и патогенезу гипертензии, но не диуретики.

Уратовый диатез является показанием к назначению аллопуринола в суточной дозе от 0,3 до 1 г. Препарат уменьшает синтез мочевой кислоты из гипоксантина, содержание которого увеличивается вследствие клеточного гиперкатаболизма. При лечении кровопусканиями и особенно цитостатиками препарат назначают профилактически в суточной дозе от 200 до 500 мг и более.

Острые тромбозы сосудов - показание к назначению не только дезагрегантов тромбоцитов, но и гепарина, переливаний свежезамороженной плазмы.

Терапия в анемической фазе осуществляется дифференцированно с учетом патогенеза анемии,

тромбоцитопении и других симптомов. При анемии, вызванной дефицитом железа, назначается заместительная терапия. Лечение гемодилюционной анемии должно быть направлено на уменьшение селезенки с помощью цитостатиков или преднизолона [7].

Преднизолон назначают преимущественно при подозрении на аутоиммунный генез анемии и тромбоцитопении, а также с целью уменьшения селезенки. Во многих случаях наблюдается четкий положительный эффект стероидной терапии, хотя механизм ее действия до конца не ясен. Используют две схемы лечения:

1. Назначение высокой дозы преднизолона - 90-120 мг/сут на 2 недели с последующим переходом на средние и небольшие дозы при эффекте и отменой препарата при неэффективности.
2. Назначение с самого начала средних суточных доз (20-30 мг), а затем малых доз (15-10 мг) на 2-3 месяца с обязательной отменой препарата.

В анемической стадии эритремии находит применение спленэктомия [7]. Показания и противопоказания к ней те же, что и при сублейкемическом миелозе. Отрицательного влияния операции на течение заболевания мы не наблюдали, за исключением больных в терминальной стадии, с признаками опухолевой прогрессии. У отдельных больных после операции развивается высокий эритрокарицитоз при хороших показателях красной крови. Возможен возврат заболевания в эритромиическую фазу, особенно у спленэктомированных по поводу портальной гипертензии, а также случаи частичной реверсии миелофиброза [6, 7].

При исходах в острый лейкоз используют полихимиотерапию с учетом гистохимического варианта, а при исходах в типичный и атипичный миелолейкоз - миелосан, гидроксимочевину, но с малым эффектом. При постэритромическом миелофиброзе, нарастающем лейкоцитозе (более $30 \times 10^9/\text{л}$) и прогрессировании спленомегалии целесообразны короткие курсы терапии миелосаном (4-2 мг/сут в течение 2-3 недель).

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭРИТРОМИЕЛОЗ

Хронический эритромиелоз встречается очень редко, он относится к лейкозам, происходящим из общей клетки-предшественницы миелопоэза, представлен в костном мозге и крови преимущественно эритрокариоцитами. От острого эритромиелоза этот процесс отличается полным или почти полным отсутствием в крови и небольшим процентом в костном мозге эритрокариоцитов и

миелобластов (в развернутой стадии).

Клинически заболевание проявляется упорной нормо- или гиперхромной макроцитарной анемией. Уровень ретикулоцитов в крови нормален или незначительно повышен. Вместе с тем в крови наблюдается высокий эритрокарицитоз; в костном мозге - резкая гиперплазия красного ростка, нередко мегалобластного, хотя нет снижения

уровня витамина B_{12} в сыворотке. Гранулоцитарный росток в костном мозге может быть омоложен, встречаются уродливые метамиелоциты, палочкоядерные клетки с нарушенной сегментацией ядра, микрогенерации одноклеточных мегакарицитов (Kass, 1982). Все изменения (анемия без ретикулоцитоза, гиперплазия красного ростка в костном мозге) указывают на неэффективный эритропоэз. Однако в отличие от реактивных процессов, при которых неэффективность эритропоэза обусловлена внутрикостномозговым гемолизом эритрокарицитов, в данном случае речь идет об опухоли красного ростка и определяемом ею нарушении его дифференцировки. Морфология эритрокарицитов чаще имеет черты мегалобластности, но может быть и нормальной, что еще более затрудняет диагностику опухолевого процесса.

Эта трудность характерна для диагностики многих форм хронических миелоидных лейкозов. Только немотивированность гиперплазии красного ростка в костном мозге и эритрокарицитоз в крови, не обусловленный гемолизом или репарацией, свидетельствуют об опухолевой природе выявляемых изменений. При осмотре больного часто находят увеличение селезенки, которое может быть значительным. В пунктате селезенки обнаруживается миелоид-

ная метаплазия с большим числом эритрокарицитов.

В диагностике хронического эритромиелоза может помочь кариологическое исследование, если оно выявляет клон среди миелоидных клеток, хотя специфического для хронического эритромиелоза цитогенетического маркера пока не найдено.

Цитохимически эритрокарициты при этом процессе могут давать положительную реакцию на α -нафтилацетатэстеразу, неполностью (иногда почти полностью), подавляемую фторидом натрия, положительную в отдельных клетках гранулярную PAS-реакцию и диффузную реакцию на кислую фосфатазу - все это неспецифические признаки, свойственные эритрокарицитам или гиперплазии красного ростка как опухолевой, так и реактивной природы.

В отличие от острого хронический эритромиелоз может протекать 3-5 лет и более.

В терминальной стадии процесс сопровождается бластозом в костном мозге и крови, саркомным ростом в лимфатических узлах, селезенке или других органах.

Терапия хронического эритромиелоза не разработана. Спленэктомия не дает эффекта. Как правило необходимы повторные переливания эритроцитарной массы [2].

ХРОНИЧЕСКИЙ МЕГАКАРИОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Хронический мегакариоцитарный лейкоз (синоним: эссенциальная тромбоцитемия, ВОЗ, 2001) относится к группе миелопролиферативных опухолей. Эту форму лейкоза нередко не отграничивают от похожего на нее сублейкемического миелоза или описывают под названием «геморрагическая тромбоцитемия», хотя геморрагии - совсем не обязательный признак этого лейкоза. Хронический мегакариоцитарный лейкоз сопровождается гипертромбоцитозом в крови - обычно более $800 \times 10^9/\text{л}$ - $1000 \times 10^9/\text{л}$ (иногда $3000-4000 \times 10^9/\text{л}$). Лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, эритроцитоза при этой форме миелоза либо нет, либо они выражены слабо. Иными словами, это опухоль преимущественно мегакариоцитарного ростка [3].

Как показывают исследования Г-6-ФД, у женщин-гетерозигот, больных хроническим мегакариоцитарным лейкозом (Fialkow et al., 1982) и кариологический анализ, при этом процессе клональны все ростки миелопоэза. В то же время в отличие от сублейкемического миелоза, хронического миелолейкоза при данной форме лейкоза тотальной (трехростковой) миелоидной гиперплазии в

трепанате, как правило, нет, соотношение жира и костномозговых элементов может быть нормальным при гиперплазии мегакариоцитарного ростка: в поле зрения более 5-6 мегакариоцитов (в норме 1-2). Селезенка при хроническом мегакариоцитарном лейкозе большей частью несколько увеличена и пальпируется у реберного края [3].

Клинически хронический мегакариоцитарный лейкоз может проявляться нарушениями гемостаза: с одной стороны, повышенной склонностью к тромбозам и в результате частыми «сухими» некрозами концевых фаланг пальцев стоп, с другой - склонностью к кровоточивости (чаще десен) и кровоподтекам. Если повышенная тромбогенная активность легко объяснима при гипертромбоцитозе, то для выяснения природы повышенной кровоточивости необходимо исследовать все факторы свертывания. Она может быть обусловлена нарушенной агрегацией тромбоцитов, хроническим ДВС-синдромом с потреблением факторов гемостаза и т.д. Хронический мегакариоцитарный лейкоз может клинически проявляться эритромелалгиями, как и эритремия, что обусловлено стазами в сосудах, повышенной агрегацией тромбо-

цитов. Возможны вторичные изменения эндотелия сосудов при этом процессе в связи с нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов. Развитие эндартериита может быть обусловлено размножением фибробластов под влиянием избытка тромбоцитарного ростового фактора.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз приходится дифференцировать с реактивным тромбоцитозом. Гипертромбоцитоз более $1000 \times 10^9/\text{л}$ бывает при сепсисе. В этом случае диагностике помогает клиническая и лабораторная картина сепсиса, тяжесть состояния больного. Более сложно дифференцировать хронический мегакариоцитарный лейкоз и цирроз печени со спленомегалией и гепатомегалией. В этой ситуации не всегда помогает и трепанобиопсия, так как при циррозе наблюдается тенденция к миелоидной гиперплазии в трепанате костного мозга, а мегакарицитоз может быть и реактивным. Необходима биопсия печени, где при хроническом мегакариоцитарном лейкозе можно ожидать миелоидной и мегакариоцитарной инфильтрации.

При кариологическом анализе костного мозга можно обнаружить анеуплоидные клоны, хотя пока не найдено каких-либо специфических для мегакариоцитарного лейкоза изменений кариотипа. При тщательном просмотре мазков периферической крови обнаруживают увеличение процента базофилов или единичные эритрокарициты, уродство тромбоцитов. Это говорит в пользу лейкоза, а не цирроза печени.

Лечение хронического мегакариоцитарного лейкоза в настоящее время обогатилось рядом средств, направленных на коррекцию гипертромбоцитоза. Отмечены успешные результаты при назначении препаратов $\text{INF}\alpha$, с помощью которых удается длительное время не прибегать к назначению цитостатических препаратов [29, 31, 33, 52]. Основная проблема - справиться с гипертромбоцитозом, который может быть причиной как тромбозов, так и длительной кровоточивости [13, 15, 23].

В ургентной ситуации можно прибегать к тромбоцитаферезу. Как показывает наш опыт, через 1-2 дня тромбоцитоз возникает снова, так же как и возвращается лейкоцитоз. Поэтому предпочтение отдается $\text{INF}\alpha$ как не мутагенному средству. Это особенно важно, так как в литературе имеются указания на определенную связь между использованием цитостатических препаратов и случаями развития острого лейкоза, различного вида миелодисплазий на фоне использования даже гидроксимочевины [34, 40]. Нельзя исключить, что это само по себе является следствием естественного течения болезни.

Большие проблемы возникают у молодых женщин в отношении сохранения беременности. Учитывая, что повышенное число тромбоцитов обычно сопровождается повторными выкидышами, имеются сообщения итальянских авторов об успешном донашивании и рождении здоровых детей на фоне длительного использования препаратов $\text{INF}\alpha$ [32] в терапевтической дозе, которая употребляется для коррекции тромбоцитоза при Rh-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях (по 3 МЕ $\times$ 3 раза в неделю).

В течение последних лет используется анагредид [49, 54, 16]. Хотя механизм его действия до конца не изучен, отмечено, что в результате приема этого препарата значительно замедляется вызревание мегакариоцитов, а его тромбоцитопенический эффект проявляется к 7-10-му дню терапии. Терапевтические дозы в случае необходимости могут возрастать до 10 мг в день, однако наш опыт основан на применении 2-4 мг/сут. Из побочных явлений наблюдаются головная боль, сердцебиение [16].

В случае упорной эритромелалгии и склонности к тромбозам назначают дезагреганты, гепарин и небольшие дозы миелосана или гидроксимочевины.

В терминальной стадии лечение такое же, как при хроническом миелозе.

НЕДИФФЕРЕНЦИРУЕМЫЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОЗОВ

Наряду с классическими формами хронического миелолейкоза и сублейкемического миелоза есть группа хронических миелоидных лейкозов, не выделенных в отдельную нозологическую форму в связи с неоднородностью и малочисленностью, затрудняющей обнаружение специфических особенностей процесса. Клинически эти хронические миелозы проявляются нередко анемией гемолитической природы или обусловленной парциальной красноклеточной аплазией, иногда анемией и тромбоцитопенией. Как правило у больных уда-

ется пальпировать селезенку, но она бывает небольшой (определяется у реберного края).

Уровень лейкоцитов в крови этой группы больных нормальный или даже несколько снижен, редко слегка повышен. В лейкоцитарной формуле могут быть единичные миелоциты или левый сдвиг отсутствует, а определяется моноцитоз.

Диагноз лейкоза миелоидной природы в одних случаях удается поставить по результатам трепанобиопсии, выявляющей резкую полиморфноклеточную миелоидную гиперплазию. Иногда при пер-

вых исследованиях миелоидной гиперплазии в трепанате костного мозга нет, она обнаруживается лишь через несколько месяцев.

Наконец, в эту группу неидентифицируемых миелоидных лейкозов отнесены случаи, когда диагноз миелоидного лейкоза основывается на обнаружении повышенного процента базофилов в крови (10-15). Поскольку лейкомоидные реакции базофильного типа неизвестны, такая высокая базофилия служит признаком опухолевого роста в костном мозге. Обычным хроническим

миелолейкозом данные формы лейкоза, как правило, не заканчиваются, они имеют исход в бластный криз.

Терапия этих форм лейкоза складывается из применения неспецифических средств: переливания эритроцитарной массы, терапии интеркуррентных инфекционных осложнений. Цитостатического воздействия может потребовать синдром парциальной красноклеточной аплазии. Терминальное бластное обострение лечится как бластный криз хронического миелолейкоза.

ХРОНИЧЕСКИЙ МОНОЦИТАРНЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗЫ

Термины «хронический моноцитарный лейкоз» и «хронический миеломоноцитарный лейкоз» объединяют неоднородную по клиническим и гематологическим проявлениям группу опухолевых заболеваний, характеризующихся накоплением в крови клеток с морфологическими и функциональными характеристиками моноцитов.

При хроническом моноцитарном лейкозе обычно значительно увеличивается в крови и костном мозге процент моноцитов при нормальном или невысоком лейкоцитозе. При этом имеет место диффузная миелоидная гиперплазия в трепанате костного мозга [1, 7, 10].

Клинические варианты заболевания, протекающие с высоким моноцитозом, нарастающим лейкоцитозом и наличием незрелых клеток гранулоцитарного ряда в периферической крови, обозначаются как хронический миеломоноцитарный лейкоз [1, 5]. Поскольку увеличение числа моноцитов в крови бывает и реактивным, например, при туберкулезе, вирусных инфекциях, макроглобулинемии Вальденстрема и раке, иногда для диагностики хронических моноцитарных лейкозов может потребоваться более или менее длительное наблюдение за картиной крови и исключение инфекционных, хронических воспалительных и идиопатических гранулематозных заболеваний как причины моноцитоза.

Хронические моноцитарные лейкозы встречаются преимущественно у пожилых людей, чаще - мужчин. Случаев заболевания собственно хроническим моноцитарным лейкозом до 50 лет практически не встречается. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 2:1 [2, 4].

Клиническая картина болезни не имеет характерных особенностей, больные долго не обращаются к врачу из-за отсутствия клинических проявлений заболевания. Диагноз может быть заподозрен при выявлении высокого моноцитоза в анализе крови, произведенном при диспансерном

обследовании или в связи с другими заболеваниями. Бессимптомность отличает хронические моноцитарные лейкозы от реактивного моноцитоза, обычно означающего обострение того процесса, которым он обусловлен (туберкулез, рак и т.д.).

Основные клинические проявления хронических моноцитарных лейкозов определяются наличием и степенью выраженности цитопенического синдрома, который усугубляет тяжесть хронических заболеваний, свойственных лицам пожилого возраста. Наиболее часто встречается анемия (55-70% больных), которая имеет, преимущественно, нормо- или гиперхромный характер. Реже (25%) дебют заболевания связан с тромбоцитопенией и развитием спонтанного геморрагического синдрома. У части (10-30%) больных наблюдается лихорадка, связанная с развитием инфекционных осложнений или прогрессированием опухолевого процесса [2, 3, 4, 16].

Увеличение размеров печени и селезенки по данным физикального или ультразвукового исследования имеет место у 65 и 70% больных, соответственно, тогда как заметное увеличение периферических лимфатических узлов встречается редко (13%). Еще реже, как правило, в терминальной стадии болезни наблюдается специфическое поражение кожи в виде зудящих эритематозно-папулезных высыпаний, деструктивное поражение костей, инфильтрация серозных оболочек и слизистых полости рта [2, 4, 10].

Гематологическая картина хронического моноцитарного лейкоза так же скромна, как и клиническая: костномозговое кроветворение длительно почти не нарушается. Соотношение лейко- к эритро- увеличено за счет гиперплазии и гранулоцитарных, и моноцитарных клеток; в трепанате обнаруживается полиморфноклеточная гиперплазия костного мозга, причем крупные мононуклеары не образуют скоплений. Процент моноцитов в миелограмме варьирует от 5 до 40%, в ге-

мограмме - от 20% и выше. Величина моноцитоза в крови характеризуется изменчивостью, повышается при прогрессировании заболевания или присоединении инфекционных осложнений, уменьшается на фоне цитостатической терапии [2, 4, 10, 16].

В типичных случаях *морфология* моноцитов ничем не примечательна, поэтому годами моноцитоз у таких больных не считают признаком опухолевого процесса. В отдельных случаях моноциты имеют некоторое своеобразие: округлое, с небольшим вдавлением ядро грубоватой структуры, почти бесцветную цитоплазму со скудной, иногда пылевидной азурофильной зернистостью. Промоноциты - редки. Иногда моноциты имеют причудливо изрезанные контуры. Значительное количество промоноцитов и монобластов можно обнаружить лишь в терминальной стадии болезни (рис. 3, см. цвет. вкладку).

При хроническом миеломоноцитарном лейкозе в крови наблюдается не только моноцитоз, но и присутствие незрелых клеток гранулоцитарного ряда: промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов, в костном мозге повышено содержание моноцитов и миелоцитов. Морфологически некоторые клетки трудно с определенностью отнести к моноцитам или миелоцитам, цитохимически в них обнаруживаются признаки как гранулоцитарного, так и моноцитарного ростков. В крови больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом часто встречаются единичные ядросодержащие клетки красного ряда [1, 4, 5, 10].

При хроническом моноцитарном лейкозе признаком подавления нормальных ростков кроветворения может не быть многие годы. Раньше всего появляются признаки угнетения эритропоэза, затем - мегакариопоэза.

Изучение структурно-функциональных параметров моноцитов крови и костного мозга больных хроническими моноцитарными лейкозами показало, что основные цитохимические характеристики (неспецифическая эстераза и миелопероксидаза), поверхностные маркеры (CD13, CD14, CD33, CD64, CD68), фагоцитарная активность и внутриклеточное содержание лизоцима соответствуют таковым моноцитов здоровых лиц, отличительным признаком является лишь сильная вариабельность данных показателей у одного и того же больного, что не характерно для нормальных моноцитов. Пролиферативная активность промоноцитов и моноцитов костного мозга больных (метка H³тимидином) не отличается от пролиферативной активности соответствующих клеток здоровых лиц [3, 9, 17].

Клональные цитогенетические аномалии об-

наруживаются только у 20-40% больных и чаще связаны с 5, 7 и 8 хромосомами. У остальных 60-80% больных кариологический анализ не выявляет нарушений числа и структуры хромосом [18].

У больных хроническим моноцитарным лейкозом явного функционального дефекта пролиферирующих моноцитов не обнаружено. Исключение составляет высокий уровень лизоцима в сыворотке крови или в моче. Лизоцим является продуктом секреции клеток моноцитарно-макрофагальной линии и служит характерным маркером хронических моноцитарных лейкозов. Уровень данного фермента повышен у большинства больных и варьирует в широких пределах: в крови - от нормального ($24,0 \pm 0,5$) до 345 мкг/мл, в моче - от 0 (норма) до 2400 мкг/мл [2, 4]. Гиперлизоцимемия и лизоцимемия коррелируют с величиной абсолютного моноцитоза и отражают как количественное увеличение клеток-продуцентов, так и повышенную способность моноцитов больных хроническим моноцитарным лейкозом к секреции лизоцима. Постоянная лизоцимемия приводит к необратимым дистрофическим изменениям в эпителии почечных канальцев и сопровождается развитием хронической почечной недостаточности у 20% больных [2, 4, 6].

Таким образом, **диагностика** хронического моноцитарного лейкоза основывается на моноцитозе в крови ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$), моноцитозе в костном мозге (нередко меньшем, чем в крови), полиморфноклеточной гиперплазии костного мозга в трепане с диффузным, не образующим пролифератов, разрастанием клеток моноцитарного ряда, на выявлении высокого уровня лизоцима в сыворотке крови и моче больного. Больные хроническим миеломоноцитарным лейкозом отличаются от больных хроническим моноцитарным лейкозом большей степенью подавления нормального кроветворения, более высоким лейкоцитозом, присутствием миелоцитов и бластных клеток в периферической крови.

Прогноз. Продолжительность жизни больных хроническим моноцитарным лейкозом может существенно превышать 10 лет, однако в среднем составляет $62 \pm 11,6$ месяцев, тогда как продолжительность жизни больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом достоверно ниже ($39,2 \pm 10,7$ месяцев, $p < 0,01$) [2]. Причиной смерти 15-30% больных является бластный криз (миелобластный, монобластный или миеломонобластный). Другие больные живут долго и умирают от почечной недостаточности, геморрагий, инфекционных осложнений или от причин, не связанных с лейкозом [14, 15, 19]. Статистический анализ клинических данных показал [2], что короткая продол-

жительность жизни больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом ассоциируется со следующими гематологическими характеристиками в момент установления диагноза: анемия (<100 г/л); лейкоцитоз ($>20,0 \times 10^9/\text{л}$); относительный моноцитоз ($<24\%$); наличие бластных клеток и миелоцитов в периферической крови; гиперферритинемия (>2000 мкг/л).

Наличие указанных характеристик в момент диагностики заболевания свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и может служить дополнительным аргументом в пользу начала цитостатической терапии.

Лечение. Хронический моноцитарный лейкоз может долго не требовать специальной терапии. Наличие лейкоцитоза с высоким моноцитозом не является показанием к назначению цитостатической терапии. Показанием к цитостатическому лечению служит подавление нормальных ростков кроветворения, резко выраженная спленомегалия, наличие экстрамедуллярных очагов опухолевого роста, симптомов интоксикации.

Препаратами выбора при лечении хронических моноцитарных лейкозов являются гидроксимочевина (гидреа, литалир) и вепезид. Терапия малыми дозами вепезида (50 мг 1-2 раза в неделю) является оптимальной в качестве начальной и поддерживающей терапии, особенно при экстрамедуллярных поражениях, связанных с инфильтрацией кожи и серозных оболочек [13]. Целью терапии является достижение клинической и гематологической компенсации больного: регресс лихорадки и экстрамедуллярных поражений, сокращение размеров селезенки, снижение уровня лейкоцитов до нормальных или незначительно повышенных цифр ($6,0-15,0 \times 10^9/\text{л}$), стабилизация показателей гемоглобина и тромбоцитов на уровне, обеспечивающем отсутствие цитопенических осложнений без заместительных трансфузий компонентов крови.

В случаях бластной трансформации хронических моноцитарных лейкозов используются схемы агрессивной химиотерапии, принятые для соответствующих форм острых лейкозов, однако пожилые пациенты, как правило, не выдерживают агрессивную химиотерапию, которая резко сокращает продолжительность их жизни [13, 15].

Следует отметить, что классификация опухолей кроветворной и лимфатической системы, опубликованная ВОЗ в 2001 г., не предусматривает выделение хронического моноцитарного и хронического миеломоноцитарного лейкозов. Для обозначения обоих вариантов используется единый термин «хронический миеломоноцитарный лейкоз» [18]. Мы считаем этот факт очевидным

дефектом классификации ВОЗ.

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз является редким заболеванием и составляет всего 2-3% от всех лейкозов детей. Большинство случаев (75%) приходится на возраст до 3 лет.

Клинические проявления заболевания включают общие симптомы (лихорадка, профузные поты, потеря массы тела), гелато- и спленомегалию, увеличение периферических лимфатических узлов. Частым признаком (40-50% случаев) служит лейкоэмическая инфильтрация кожи в виде пятнисто-папулезной сыпи и специфическое поражение ткани легких [6, 11, 18].

В периферической крови наблюдаются лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения. В большинстве случаев лейкоцитоз составляет $25-30 \times 10^9/\text{л}$, редко свыше $100 \times 10^9/\text{л}$, и представлен моноцитами и нейтрофилами, включая незрелые формы. Абсолютный моноцитоз свыше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ является определяющим диагностическим признаком.

Миелограмма выявляет гиперклеточный костный мозг, в котором число моноцитов может составлять от 5-10 до 30%, количество бластных клеток не превышает 20%. В трепанобиоптате костного мозга, как и у взрослых, выявляется полиморфная миелоидная гиперплазия с более или менее отчетливыми очагами скопления моноцитов. Характерными лабораторными признаками являются повышенный уровень лизоцима в сыворотке крови и гипергаммаглобулинемия [6, 11, 18].

Важной функциональной характеристикой клеток-предшественниц миелопоэза при данной форме лейкоза служит способность к спонтанному образованию гранулоцитарно-макрофагальных колоний *in vitro* и их повышенная чувствительность к фактору роста GM-CSF. Проведение данных тестов рекомендуется для подтверждения диагноза лейкоза [8, 18].

В ряде случаев клиническая и лабораторная картина миеломоноцитарного лейкоза у детей не отличается от картины инфекционных заболеваний, вызванных внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами: вирусами (Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса), микобактериями, простейшими (токсоплазма, гистоплазма). Исключение перечисленных инфекционных заболеваний на основании соответствующих лабораторных исследований является непременным условием диагностики ювенильного миеломоноцитарного лейкоза [12, 18].

Прогноз. Течение заболевания так же разнообразно, как и у взрослых, медиана выживаемости варьирует от 5 месяцев до 4 лет. Примерно у 30% больных в отсутствие цитостатической тера-

лии наблюдается быстрое прогрессирование лейкозного процесса с летальным исходом в течение 1 года. У других пациентов течение заболевания длительное, характеризуется спонтанными улучшениями. Эмпирически установленные критерии неблагоприятного прогноза включают: возраст старше 2 лет, тромбоцитопению $<33,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень фетального гемоглобина свыше 15%. Одной из основных причин смерти больных является

легочная недостаточность вследствие лейкозной инфильтрации органа. Трансформация в острый лейкоз наблюдается у относительно небольшого (10-20%) количества больных [6, 11, 18].

Лечение. Единственным методом лечения, доказательно повышающим выживаемость больных ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, является трансплантация костного мозга [6, 11, 18].

МАКРОФАГАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

В 1939 г. английские ученые Scott и A. Robb-Smith описали заболевание, клиническая картина которого характеризовалась высокой лихорадкой, прогрессирующим истощением, умеренной (чаще висцеральной) лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией и панцитопенией, реже нейтрофильным лейкоцитозом в периферической крови. Характерной особенностью заболевания явилось поражение многих не кроветворных органов (легкие, центральная нервная система, кости, кожа, желудочно-кишечный тракт) и неуклонно прогрессирующее течение с летальным исходом в течение нескольких недель или месяцев. Наиболее типичными терминальными осложнениями были печеночная недостаточность и геморрагический синдром. При микроскопии пораженных тканей Scott и Robb-Smith выявили гиперплазию гистиоцитов, которые располагались преимущественно в синусах и мозговом слое лимфатических узлов и селезенки, что послужило основанием для названия этого заболевания гистиоцитарным медуллярным ретикулезом (medulla - мозговой слой лимфатических узлов и селезенки, ретикулез - прежнее название гемобластоза) [14].

В 1966 г. Rappaport предложил для данного заболевания термин "злокачественный гистиоцитоз", подчеркнув словом "злокачественный" отличие заболевания от гистиоцитоза Х, для которого не характерна атипия пролиферирующих гистиоцитов [13]. В 1973 г. G. Byrne и H. Rappaport опубликовали следующие гистологические критерии злокачественного гистиоцитоза [6]:

- пролиферация гистиоцитов с цитологической атипией и признаками гемофагоцитоза внутри субкапсулярных, или медуллярных синусов, или внутри лимфоидной паренхимы лимфатических узлов;
 - опухолевый рост без сцепления клеточных масс;
 - наличие большого количества плазматических клеток;
 - отсутствие прорастания капсулы лимфоузла.
- Однако дальнейшие наблюдения показали,

что приведенные гистологические критерии являются переменными. В ряде случаев в очагах поражений обнаруживается значительная инфильтрация атипичными лимфоидными клетками, в меньшей степени - эозинофилами, грубый фиброз. Особенно ненадежным критерием оказался гемофагоцитоз, так как проявление фагоцитарной активности, в том числе фагоцитоз клеток крови (гемофагоцитоз), отражает усиленную экспрессию поверхностных Fc- и C3-рецепторов и является характерным свойством активированных макрофагов вообще, независимо от природы процесса - опухолевой или реактивной [11, 16, 18].

В 70-80-х годах сообщения о злокачественном гистиоцитозе становятся частыми и включают большие группы наблюдений [1, 16, 17]. Однако внедрение в клиническую практику методов иммунофенотипического и молекулярного анализа позволило установить, что в большинстве случаев опухолевые "гистиоциты" несут маркеры Т- или В-лимфоцитов. В соответствии с этим, многие случаи "злокачественного гистиоцитоза" были подвергнуты ревизии и отнесены к группе агрессивных крупноклеточных лимфосарком ("крупноклеточные анапластические CD30+ лимфомы") [14, 19].

В дальнейшем результаты изучения биологии активированных макрофагов и провоспалительных цитокинов послужили основанием для переоценки клинической и морфологической картины "злокачественного гистиоцитоза", отличавшегося выраженным гемофагоцитозом. В результате ретроспективного анализа было сделано заключение, что в действительности эти случаи представляют собой реактивную макрофагальную пролиферацию, ассоциированную с инфекциями или злокачественными опухолями (гемофагоцитарный синдром) [5, 10].

В этот период возникли сомнения в существовании злокачественной пролиферации макрофагов как нозологической единицы. Однако к середине 90-х годов были получены убедительные

иммунофенотипические и генетические доказательства макрофагальной природы некоторых CD30+ крупноклеточных опухолей и производных от них клеточных линий (SU-DHL-1, DEL) [7, 9, 12]. На основе этих данных неопластические пролиферации макрофагов выделены в отдельную категорию опухолей гемопозитической и лимфатической тканей (классификация ВОЗ, 2001 г.).

С целью унификации терминологии принято соглашение, по которому термин "гистиоцит" является общим названием всех клеток системы мононуклеарных фагоцитов (антигенперерабатывающих макрофагов и антигенпредставляющих дендритных клеток), а термин "саркома" обозначает злокачественную пролиферацию этих клеток. Рекомендовано исключить из терминологии названия "злокачественный гистиоцитоз" и "гистиоцитарная лимфома", как скомпрометированные и не отражающие биологическую природу опухоли [20].

В соответствии с основным типом пролиферирующих гистиоцитов выделены две группы опухолей [5, 7, 20]:

1. Из антигенперерабатывающих макрофагов - гистиоцитарная саркома (локализованная и диссеминированная).
2. Из антигенпредставляющих дендритных клеток - саркома из дендритных клеток (локализованная и диссеминированная).

Гистиоцитарная саркома встречается исключительно редко, с частотой менее 7 случаев в год по данным, опубликованным в литературе. Заболевание описано во всех возрастных категориях без существенных половых различий [5].

Диагноз базируется на:

1. Выявлении опухолевой пролиферации атипичных клеток, несущих один или несколько гистиоцитарных маркеров.
2. Исключении Т- и В-клеточной природы опухоли с помощью иммунофенотипического и, по возможности, молекулярного анализа.

Морфология опухолевых гистиоцитов характеризуется сильной вариабельностью как у разных больных, так и в пределах одного и того же очага поражения, который может включать весь спектр клеточных форм макрофагальной линии: от бластоподобных элементов до крупных фагоцитирующих макрофагов и гигантских многоядерных клеток.

Бластоподобные элементы имеют размеры 20-30 мкм, округлое или почковидное ядро с отчетливыми нуклеолами; цитоплазма характеризуется умеренной или выраженной базофилией и содержит незначительное количество гранул или вакуолей; часто встречаются фигуры митозов.

Атипичные моноцитоподобные клетки из очагов поражений имеют размеры 24-36 мкм и овальное или неправильной формы ядро с наличием нуклеол или без них; цитоплазма обильная, слегка базофильная, содержит варьирующее количество гранул или вакуолей, могут наблюдаться явления гемофагоцитоза.

Третий клеточный тип характеризуется крупными размерами (>30 мкм), полиморфным, эксцентрично расположенным ядром с грубым распределением хроматина и неотчетливыми нуклеолами; цитоплазма обильная, бледная, с неровными краями, содержит многочисленные вакуоли, азурофильные гранулы, фагоцитированный материал, в том числе клетки крови [1, 2, 8, 11, 15].

В мазках костного мозга могут обнаруживаться единичные атипичные гистиоциты или небольшие группы этих клеток. Гистологическая картина пораженного костного мозга в типичном случае выглядит как полиморфноклеточная гиперплазия с небольшими гнездовыми скоплениями атипичных клеток, не образующих сколько-нибудь выраженных скоплений-пролифератов на начальных этапах болезни. Этим макрофагальные опухоли отличаются от лимфопролиферативных заболеваний и острых лейкозов, при которых уже в начале болезни можно обнаружить лейкоэмические пролифераты. По мере развития процесса очаги пролиферирующих клеток все же образуются, но не имеют однородного клеточного состава - в них много реактивных клеток: нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток [1, 20].

Морфологический диагноз гистиоцитарной саркомы требует подтверждения с помощью комплекса гистохимических и иммунофенотипических исследований, включающих определение маркерных ферментов антигенперерабатывающих макрофагов (неспецифическая эстераза, кислая фосфатаза, лизоцим) или характерных поверхностных антигенов (CD11c, CD14, CD64, CD68, Mac-387, KI-M8) [3, 8, 9, 20].

Гистиоцитарная природа опухоли считается доказанной при наличии у опухолевых элементов одного или нескольких маркеров моноцитарно-макрофагальной линии и отсутствии линейных маркеров Т-лимфоцитов (CD3) и В-лимфоцитов (CD19, CD22) [5, 20].

Следует подчеркнуть нецелесообразность определения таких лимфоцитарных маркеров, как CD2, CD4, CD5, CD25, CD30, CD40R0, поскольку они могут экспрессироваться макрофагами и дендритными клетками и, следовательно, наличие этих маркеров не исключает гистиоцитарную природу опухоли. Более того, экспрессия CD25, CD30,

антигена эпителиальных мембран и цитокератина является характерным свойством опухолевых макрофагов [9, 20].

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике гистиоцитарной саркомы с Т-клеточной лимфосаркомой, гистиоцитозом из клеток Лангерганса и гемофагоцитарными синдромами, поскольку клиническая и морфологическая картина указанных заболеваний может быть неотличимой. В этих случаях диагноз гистиоцитарной саркомы базируется на исключении маркеров Т-лимфоцитов (CD3) и клеток Лангерганса (CD1a или гранулы Бирбека), а также на наличии выраженной атипии пролиферирующих макрофагов [7, 20].

Клиническая картина диссеминированной гистиоцитарной саркомы характеризуется поражением органов, содержащих большое количество макрофагов: печени, селезенки, лимфатических узлов, кожи, легких, серозных оболочек. Соответственно клинические проявления включают гепато- и спленомегалию, лимфоаденопатию, полиморфные высыпания на коже. Наиболее постоянным симптомом заболевания (86% случаев) является высокая интермиттирующая лихорадка, обусловленная продукцией опухолевыми макрофагами провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF α .

Тяжелый геморрагический синдром обусловлен развитием ДВС-синдрома, в патогенезе которого ведущую роль играет продукция опухолевыми макрофагами тканевого тромбопластина и других прокоагулянтных факторов.

Характерными симптомами являются поражение костей (41%) и 2-3-ростковая цитопения в крови (73%), развивающаяся как вследствие опухолевой инфильтрации костного мозга, так и подавляющего гемопоэза действия цитокинов (TNF α) [1, 2, 5, 10].

Локализованная гистиоцитарная саркома характеризуется локальным поражением лимфатических узлов (периферических или висцеральных) или экстранодальными вовлечениями, преимущественно костей, мягких тканей, кожи и желудочно-кишечного тракта. Лихорадка и другие симптомы интоксикации могут отсутствовать. Несмотря на явно выраженные клинические различия, принципиальных отличий морфологической картины локализованной и диссеминированной гистиоцитарной саркомы нет [1, 8, 11, 20].

Лечение. Течение гистиоцитарной саркомы характеризуется неуклонным прогрессированием. Больные резистентны к стандартным программам полихимиотерапии, а проведение вы-

сокодозной химиотерапии затруднено вследствие глубокой цитопении, выраженного геморрагического синдрома и тяжелого общего состояния пациентов. Применение спленэктомии для купирования цитопенического синдрома неэффективно [15]. В редких случаях обнадеживающие результаты (3-летние ремиссии) были получены при использовании полихимиотерапии по программе СНОР с межцикловыми введениями больших доз метотрексата или этопозида [17]. В остальных случаях медиана выживаемости больных не превышала 4-6 месяцев [2, 15, 16, 18].

Саркомы из дендритных клеток являются исключительно редкими вариантами злокачественных пролифераций гистиоцитов.

Диагностика основывается на выявлении специфических маркеров антигенпредставляющих дендритных клеток: клеток Лангерганса (CD1a+, S-100 protein+, CD68-) и интердигитальных дендритных клеток (CD1a-, S-100 protein+, CD68-) [7, 20].

Саркома из клеток Лангерганса рассматривается как злокачественный вариант гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Пролiferирующие элементы несут маркеры клеток Лангерганса (CD1a, гранулы Бирбека), но отличаются выраженной морфологической атипией. Целесообразность выделения этой нозологической единицы признается не всеми исследователями, так как описаны лишь единичные клинические случаи, удовлетворяющие определению данного заболевания [4, 7, 20].

Саркома из интердигитальных дендритных клеток по клиническим проявлениям и морфологической картине заболевание не отличимо от крупноклеточных Т-лимфосарком и локализованной гистиоцитарной саркомы. Диагноз верифицируется при идентификации на опухолевых элементах маркеров, характерных для интердигитальных дендритных клеток: S-100 протеин+, виментин+, при отсутствии иммунофенотипических и молекулярных маркеров Т- и В-лимфоцитов, клеток Лангерганса и антигенперерабатывающих макрофагов [11, 20].

Лечение диссеминированных сарком из дендритных клеток требует проведения агрессивной полихимиотерапии по программам лечения лимфосарком. Однако из-за редкости этих заболеваний эффективность лечения не установлена. В случаях локализованных опухолей начальным лечебным мероприятием может быть радикальное иссечение опухолевых масс с последующим применением химио- и лучевой терапии [5, 20].

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

Термин "гистиоцитоз из клеток Лангерганса" (прежний термин гистиоцитоз X) объединяет весьма разнородную по клиническим проявлениям и течению группу заболеваний, характеризующихся накоплением или пролиферацией в различных органах и тканях клеток с фенотипом эпидермальных клеток Лангерганса.

Исключительная гетерогенность клинической картины гистиоцитоза явилась причиной того, что в начале XX века различные варианты данного заболевания были охарактеризованы как отдельные нозологические формы.

В 1893 г. A. Hand, в 1915 г. A. Schuller, в 1920 г. H. Christian описали заболевание, основными проявлениями которого явились несахарный диабет, экзофтальм и множественные очаги деструкции в черепе (болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена). Отличительной особенностью гистиоцитов из очагов поражений служило обилие липидов, прежде всего холестерина, что обуславливало вакуолизацию цитоплазмы, а при цитохимическом исследовании - суданофилию и положительные реакции на холестерин.

Для эозинофильной гранулемы, описанной в 1913 г. Н.И. Таратыновым (болезнь Таратынова), характерна почти избирательная внутрикостная пролиферация гистиоцитов и обилие эозинофилов.

Наиболее тяжелое течение и прогноз имеет болезнь Леттерера-Сиве (1924 г. - E. Letterer, 1933 г. - S. Siwe), при которой наблюдается пролиферация гистиоцитов преимущественно во внутренних органах, чаще в селезенке, печени, коже и центральной нервной системе. Характерными клиническими признаками являются ярко-красная сыпь на коже, анемия, тромбоцитопения и геморрагический синдром. Острая прогрессирующая форма болезни Леттерера-Сиве встречается, как правило, у новорожденных и в большинстве случаев приводит к смерти на 1-2-м году жизни. Пролиферирующие гистиоциты, в отличие от болезни Хенда-Шюллера-Крисчена, не накапливают в цитоплазме липиды.

По мере дальнейшего изучения заболеваний выяснилось, что многие клинические случаи не укладываются в рамки описанных синдромов: клиническая симптоматика имеет смешанный, переходный характер, а морфологическая картина не позволяет провести уверенный дифференциальный диагноз между одной из трех форм гистиоцитозов. Отсутствие различий в морфологической картине и критический анализ накопленного клинического материала послужили основа-

нием для объединения 3 описанных вариантов гистиоцитозов под общим названием "гистиоцитоз X" [11].

В 1973 г. С. Nezelof с соавт. установили, что гистиоциты из очагов поражения при гистиоцитозе X несут структурно-функциональные маркеры, характерные для эпидермальных клеток Лангерганса [12]. Последующие 15 лет ознаменовались интенсивным изучением биологии нормальных и патологических клеток Лангерганса. В результате многочисленных исследований было установлено их костномозговое происхождение из общего макрофагально-миелоидного предшественника и важная роль в распознавании и представлении Т-лимфоцитам чужеродных антигенов, проникающих в организм человека через кожу. Кроме того, были подробно охарактеризованы цитохимические свойства и иммунный фенотип клеток Лангерганса, что позволило внедрить в клиническую практику методы выявления специфических маркеров этих клеток (цитоплазматические гранулы Бирбека, CD1a, S-100 protein) [5, 8].

Успехи в изучении биологии клеток Лангерганса явились предпосылками для существенного прогресса в понимании клинических особенностей гистиоцитоза X, повышения объективности и достоверности диагностики этого заболевания. В соответствии с достигнутым прогрессом, в 1987 г. эксперты Международного общества по изучению гистиоцитарных заболеваний пришли к выводу о необходимости заменить историческое название "гистиоцитоз X" термином "гистиоцитоз из клеток Лангерганса", так как последний термин отражает гистогенетическое происхождение клеток, составляющих морфологическую и патофизиологическую основу данного заболевания [15].

Эпидемиология. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса встречается преимущественно в детском и детско-юношеском возрасте с частотой 3-4 случая на 1 млн детского населения в год. Истинная заболеваемость у взрослых не установлена, хотя отдельные клинические случаи заболевания описаны во всех возрастных категориях [2, 3, 7].

Морфологический диагноз базируется на выявлении в очагах поражения крупных клеток, диаметром 15-25 мкм с овальным, почковидным или изрезанным ядром с нежным, равномерно распределенным хроматином и 1-2 обычно маленькими ядрышками. Цитоплазма обильная, слабо окрашена и часто содержит вакуоли, некоторые из которых нагружены липидным материалом. Диагноз считается доказанным при идентификации на этих клетках специфического маркера кле-

ток Лангерганса - поверхностного CD1a антигена или выявлении при электронномикроскопическом исследовании уникальных цитоплазматических органелл - гранул Бирбека, происхождение которых до настоящего времени остается неясным. Если диагностика основывается только на морфологических критериях, диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса рассматривается как вероятный [8, 15].

Помимо клеток Лангерганса в очагах поражения выявляется различное количество эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, фагоцитирующих макрофагов, а также гигантские многоядерные клетки, очаги некроза и фиброз. Гистологическая картина выглядит полиморфной и тесно связана со стадией эволюции патологического процесса. На ранних стадиях в очагах поражений накапливается большое количество клеток Лангерганса, по мере развития гранулематозного процесса число их уменьшается, нарастает полиморфноклеточная инфильтрация, по периферии очагов поражения появляются фиброзные изменения. В конечных стадиях гранулемы клетки Лангерганса становятся редкими или отсутствуют, уменьшается степень полиморфноклеточной инфильтрации, преобладают явления фиброза [8, 9].

Таким образом, период времени, в котором произвели биопсию пораженного органа или ткани, может определять информативность данного диагностического мероприятия, так как на поздних стадиях гранулематозного процесса диагностические клетки Лангерганса могут отсутствовать, что препятствует правильной диагностике заболевания.

Этиология гистиоцитоза из клеток Лангерганса остается неизвестной. Согласно наиболее распространенной гипотезе, в основе заболевания лежит неустановленный **иммунный дефект**, приводящий к реактивной **пролиферации антигенпредставляющих клеток Лангерганса в ответ на неизвестный (средовой?) этиологический стимул**. Не исключена, однако не имеет **объективного подтверждения**, **этиологическая роль вирусов**, по крайней мере, как пускового механизма иммунопатологического процесса. В пользу **реактивной природы** этого гистиоцитоза свидетельствуют высокая выживаемость (>80%) больных в возрасте старше 2 лет, частота спонтанных ремиссий, отсутствие хромосомных аномалий в клетках из очагов поражения.

Однако в начале 90-х годов были получены молекулярные доказательства клональной природы патологических клеток Лангерганса. С помощью метода изучения характера инактивации X-хромосомы у 16 из 16 больных гистиоцитозом

женского пола в очагах поражения из различных анатомических областей (кости, лимфатические узлы, кожа, костный мозг) были выявлены клональные CD1a-клетки, которые присутствовали как в момент установления диагноза, так и через 23 месяца после диагностики [14]. Таким образом, результаты молекулярных исследований показывают, что гистиоцитоз из клеток Лангерганса является клональным гистиоцитарным заболеванием, что не характерно для реактивных процессов. Вместе с тем, ряд фактов не позволяет утверждать, что клональность CD1a+ гистиоцитов отражает их опухолевую природу:

- клональные ГЛ-клетки выявлены не только при злокачественно протекающих, но и при спонтанно излечивающихся вариантах заболевания;
- в клональных CD1a-клетках не идентифицированы соматические мутации, наличие которых характеризует опухолевую пролиферацию.

Следует подчеркнуть, что биология нормальных дендритных клеток, в том числе особенности их дифференцировки в ответ на антигенную стимуляцию, изучена недостаточно (см. раздел "Дендритные клетки" в этом томе Руководства). Перечисленные факты не позволяют дать окончательную биологическую оценку феномена клональности патологических клеток Лангерганса, в соответствии с чем дебаты относительно опухолевой или реактивной природы этого гистиоцитоза продолжают [8].

В **патогенезе** разнообразных клинических и морфологических проявлений гистиоцитоза из клеток Лангерганса ведущая роль отводится цитокинам, которые продуцируются в очагах поражений Т-лимфоцитами и клетками Лангерганса и опосредуют локальное накопление клеток воспалительного инфильтрата (эозинофилы, макрофаги, гигантские многоядерные клетки), разрушение окружающих нормальных тканей, развитие последующих репаративных процессов. Эволюция очагов поражений в костях и мягких тканях (с лечением или без него) может сопровождаться полным восстановлением естественной морфологии пораженных тканей, тогда как очаги поражения в легких, печени и, по-видимому, в ЦНС замещаются фиброзной тканью [8, 9, 13].

Клиническая симптоматика и исходы этого гистиоцитоза варьируют от спонтанно излечивающихся одиночных очагов поражений до быстро прогрессирующих диссеминированных форм.

Наиболее часто встречаются одиночные или множественные поражения костей, преимущественно свода черепа, голеней, ребер, таза, позвонков, нижней челюсти. Очаги поражения рент-

генологически обычно имеют литический характер, но встречаются и смешанные - остеолитические и остеопластические. Характерными клиническими симптомами поражения костей являются боли и опухоль, исходящая из очага деструкции. При расположении очагов в верхней и нижней челюсти наблюдается выпадение зубов. Поражение височной кости и сосцевидного отростка сопровождается развитием среднего отита [1, 4, 7].

Лимфатические узлы поражаются, примерно, в 30% случаев. При расположении очагов поражений ретроорбитально наблюдается односторонний или двусторонний экзофтальм. Развитие несахарного диабета обусловлено разрастанием патологической ткани в гипоталамогипофизарной области [2, 4, 8].

Достаточно часто (30-40%) при этом гистиоцитозе встречаются поражения кожи: дерматозы папулодесквамозного, себорейного, экзематозного и реже ксантоматозного типов [2, 4, 7, 8].

Поражение легких является редким (2%) начальным и частым (60%) поздним, прогностически неблагоприятным симптомом у детей; истинная частота поражения легких у взрослых больных не установлена [4, 7, 8]. Характерными патологическими признаками гистиоцитоза из клеток Лангерганса легких являются деструктивные гранулематозные поражения, включающие клетки Лангерганса и локализирующиеся строго вокруг бронхиол [13].

Морфологические данные при гистиоцитозе легких в значительной степени зависят от стадии эволюции патологического процесса и имеют следующий клинко-рентгенологический эквивалент: инфильтративное поражение бронхиол и окружающих тканей прогрессирует в очаговое поражение, которое может быть зарегистрировано при рентгенографии легких в виде очаговой диссеминации на фоне усиленного и сетчато-тяжистого легочного рисунка [6, 13]. Начальная стадия гистиоцитоза легких может протекать субклинически и выявляться при случайных рентгенологических исследованиях. По мере прогрессирования гранулематозного процесса появляются клинические симптомы в виде непродуктивного кашля и одышки при физической нагрузке, которые сопровождаются слабыми нарушениями функции легких. Следующая стадия течения гистиоцитоза характеризуется фиброзным замещением очагов поражения. Рентгенологически нарастают изменения легочного рисунка с грубой деформацией его, возникают и нарастают эмфизематозные изменения в виде булл, формируется картина «сотового легкого». Эти изменения локализуются, как правило,

по периферии верхнего и среднего легочных полей и являются причиной рецидивирующих спонтанных пневмотораксов, частота которых составляет от 20 до 50% [6, 8, 13]. Поздняя фиброзно-склеротическая стадия гистиоцитоза легких характеризуется развитием симптомов дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца. Заболевание в этой стадии утрачивает морфологические и рентгенологические черты, характерные для гистиоцитоза: картина «сотового легкого» служит отображением фиброзирующего альвеолита, не имеющего специфических черт исходного процесса [6, 7, 13].

Течение и прогноз. Для гистиоцитоза из клеток Лангерганса характерно волнообразное течение с рецидивирующими эпизодами активности, которые продолжаются в течение нескольких месяцев и регистрируются по распространению кожных поражений, появлению опухолеподобных очагов, доступных визуальному или рентгенологическому контролю, развитию функциональных нарушений со стороны внутренних органов. Остаточные клинические симптомы и физиологические дефекты в значительной степени варьируют и, вероятно, отражают число и тяжесть указанных «эпизодов» активности, а также степень выраженности рубцовых изменений, например, фиброзных изменений в легких и печени с признаками сердечно-легочной недостаточности и портальной гипертензии, соответственно [7, 8, 10].

Лечение. Оптимальная тактика лечения этого гистиоцитоза не разработана. Цитостатическая полихимиотерапия резервируется за прогностически неблагоприятными клиническими вариантами, протекающими с поражением жизненно важных органов и развитием дисфункции последних. При полисистемной форме гистиоцитоза у детей наилучшие результаты получены при использовании полихимиотерапии, включающей преднизолон, вепезид и винбластин [4, 8, 10]. При одиночных очагах поражения рекомендуются выжидательная тактика, инфильтрация очагов кортикостероидами (40-200 мг метилпреднизолона) или локальное облучение в низких дозах 5-6 Гр в случаях упорного болевого синдрома, при угрозе нарушения функции жизненно важного органа (например, компрессия зрительного нерва в случае ретроорбитальной локализации патологических очагов) или опасности перелома кости в области очага деструкции [2, 8, 15]. При диссеминированных поражениях кожи у детей эффективными методами могут быть короткие курсы аппликаций 20% раствора мустаргена или облучение PUVA [8, 10]. При генерализованных, резистентных к PUVA поражениях кожи у взрослых больных полный

регресс высыпаний наблюдали при лечении спиробромином в дозе 6,0-8,0 г на курс [3].

Экспериментальные методы лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса включают циклос-

порин А, $\text{INF}\alpha$, аналоги нуклеозидов, ретиноиды, талидомид, однако ни один из перечисленных препаратов не имеет доказанной эффективности.

МАСТОЦИТОЗЫ

Тучные клетки (мастоциты, гепариноциты) являются высокодифференцированными полифункциональными элементами соединительной ткани, происходящими из CD34+ клеток-предшественниц гемопоэза через стадию базофильного лейкоцита или минуя ее. В здоровом организме мастоциты в значительном количестве содержатся в коже и слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, рассеяны в лимфатических узлах и селезенке, обнаруживаются в центральной и периферической нервной системе [1, 3, 12].

Термин «мастоцитозы» объединяет группу редких заболеваний, характеризующихся аномальной пролиферацией и накоплением мастоцитов в одной или нескольких системах органов. В соответствии с особенностями клинической картины и течения заболевания выделяют следующие клинические формы:

- 1) солитарная мастоцитоза;
- 2) кожный мастоцитоз;
- 3) генерализованный или системный мастоцитоз;
- 4) тучноклеточный лейкоз;
- 5) саркома из тучных клеток.

Солитарная мастоцитоза - одиночная опухоль из тучных клеток встречается исключительно редко и может локализоваться в коже, костях, селезенке, легких. Доброкачественную мастоцитому следует дифференцировать с саркомой из тучных клеток. Последняя представляет собой локализованную опухоль из атипичных мастоцитов, характеризуется деструктивным ростом и неблагоприятным прогнозом [17].

Кожный мастоцитоз или пигментная крапивница встречается значительно чаще, преимущественно у детей, и проявляется мелкими папулезными, уртикарными, буллезными и диффузными розоватыми высыпаниями на коже. После регресса которых остаются бурые пигментные пятна [1, 2, 5].

Системный мастоцитоз наблюдается чаще у взрослых и характеризуется аномальной инфильтрацией тучными клетками не только кожи, но и костного мозга, печени, селезенки, желудочно-кишечного тракта и других внутренних органов. В редких случаях заболевание протекает без поражения кожи. У части больных системный мастоцитоз ассоциируется с развитием гематологической картины другого гемобластоза, чаще хронического миелопролиферативного заболевания

(сублейкемический миелоз, хронический миело-моноцитарный лейкоз), реже - зрелоклеточной лимфопролиферации или миелодиспластического синдрома [1, 2, 17].

Клинический вариант системного мастоцитоза, протекающий с массивным поражением костного мозга ($\geq 20\%$ мастоцитов) и появлением аномальных тучных клеток в крови (в типичных случаях $\geq 10\%$), обозначается как **тучноклеточный лейкоз** (рис. 4, см. цвет. вклейку). Данный вариант отличается отсутствием кожных поражений и неблагоприятным течением, быстро приводящим к развитию полиорганной недостаточности и смерти больных [1, 12, 13, 17].

В клинической картине системного мастоцитоза следует выделить 2 группы симптомов. Симптомы первой группы обусловлены инфильтрацией тучными клетками органов и тканей и, соответственно выражаются в увеличении данных органов или нарушении их функции. Вторая группа симптомов связана с функциональной активностью мастоцитов, а именно синтезом и освобождением биологически активных продуктов, среди которых наиболее важное физиологическое значение имеют гепарин и гистамин.

К симптомам второй группы относятся:

- 1) интоксикация (лихорадка, профузные поты, потеря массы тела);
- 2) приступы типа приливов, возникающие спонтанно, после инсоляции или в результате провоцирующих медикаментозных воздействий (например, наркоз);
- 3) кожный зуд;
- 4) остеопороз или остеопороз;
- 5) диарея и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта;
- 6) геморрагический синдром, являющийся наиболее частым смертельным осложнением [1, 2, 8, 17].

Течение мастоцитоза, как правило, длительное, медленно прогрессирующее. Больные в течение многих лет остаются в компенсированном состоянии без лечения. Пигментная крапивница может прогрессировать в системный мастоцитоз. Характер проявлений и течения системного мастоцитоза варьирует от доброкачественных вялотекущих до агрессивных форм,

быстро приводящих к фатальному нарушению функции внутренних органов или тяжелому геморрагическому синдрому. Трансформация в тучноклеточный лейкоз наблюдается редко [1, 17].

Диагностика мастоцитоза основывается на выявлении инфильтрации тучными клетками пораженных органов и тканей. При системном мастоцитозе диагностическими признаками являются цитологическая картина обилия тучных клеток в пунктате и множественные очаговые скопления мастоцитов в гистологических препаратах костного мозга, реже наблюдаются очагово-диффузные и диффузные инфильтраты. Специфическая зернистость опухолевых тучных клеток обычно более скудная, чем у нормальных мастоцитов. Поскольку морфология тучных клеток характеризуется сильной изменчивостью, гистологический анализ гематоксилин-эозиновых препаратов необходимо дополнять гистохимическим исследованием с окраской толудиновым синим. Данная реакция выявляет специфическую для мастоцитов метакроматическую окраску цитоплазматических гранул, содержащих комплексы гепарина и основных белков [1, 17].

В последние годы для идентификации тучных клеток применяются также иммуногистохимические реакции с антителами против специфических антигенов мастоцитов: c-kit (CD117) и триптазы (G3). C-kit представляет собой поверхностный рецептор для цитокина, необходимого для роста и дифференцировки тучных клеток (SCF), триптаза - цитоплазматическую сериновую протеазу, один из продуктов секреции мастоцитов [9]. Следует, однако, подчеркнуть, что все перечисленные иммуногистохимические маркеры свойственны как опухолевым, так и нормальным мастоцитам и не могут служить самостоятельными критериями опухолевых мастоцитозов.

Дифференциальная диагностика с реактивными гиперплазиями тучных клеток на фоне некоторых аллергических и опухолевых заболеваний основывается исключительно на данных морфологии. Дополнительным признаком опухолевого мастоцитоза служит резко повышенная концентрация в крови или моче большого количества продуктов секреции мастоцитов (гистамин, триптаза) и медиаторов, ассоциированных с функциональной активностью тучных клеток (растворимые CD117 и CD25, SCF). По последним данным наибольшую информативность имеет определение сывороточной концентрации триптазы с помощью иммуноферментного анализа [4, 15, 17].

Цитогенетика. Клональные хромосомные аномалии в клетках костного мозга обнаруживаются у 30-40% больных мастоцитозами и чаще связаны с делециями 5-й, 7-й, 11-й и 20-й хромосом [16]. У большинства больных с помощью методов молекулярного анализа установлено наличие активирующих мутаций в поверхностном рецепторе (c-kit) для SCF [5, 6, 12].

Лечение. В качестве общепринятой симптоматической терапии используются ингибиторы продукции и антагонисты медиаторов, освобождающихся из тучных клеток, а именно: H_1 - и H_2 -антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток. Применение этих препаратов эффективно лишь у больных с пигментной крапивницей и доброкачественным течением системного мастоцитоза [8, 11]. У больных с агрессивным течением мастоцитоза эффективные методы терапии не разработаны. Имеются отдельные сообщения о положительных результатах применения препаратов $INF\alpha$ (3 млн ЕД х 3 раза в неделю подкожно) и циклоспорина А (300 мг/день) в сочетании с малыми дозами метилпреднизолона (5-10 мг/день) [7, 10, 14].

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОПУХОЛИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Введение

Конкретную болезнь следует считать самостоятельной формой - нозологической формой, если она имеет характерные клинические признаки, морфологию и свою программу лечения. Именно ответ на специальные программы противоопухолевого лечения, ставшего в последние десятилетия очень агрессивным, связанным с риском гибели больного, является часто важнейшим показателем для выделения того или иного заболевания

в самостоятельную форму.

Опухоли лимфатической системы происходят из В- и Т-лимфоцитов. К ним относятся острые лимфобластные лейкозы (они рассматривались в разделе острых лейкозов, "Руководство по гематологии", 1-й том, 2002 г.), все формы хронического лимфолейкоза, включая и волосатоклеточный лейкоз, который обычно описывается в качестве самостоятельной нозологической единицы; внекостномозговые лимфоцитарные новооб-

разования - лимфоцитомы и лимфосаркомы, секретирующие иммуноглобулины лимфоцитарные и плазмочитарные опухоли - парапротеинемические гемобластозы; к ним принадлежат также кожные лимфоцитарные опухоли - болезнь Сезари, грибвидный микоз и В-клеточные поражения кожи.

Все лимфатические опухоли объединены происхождением - из клеток лимфатического ряда. Лимфатические опухоли в процессе своего роста, этапов опухолевой прогрессии, никогда не переходят в опухоли миелоидные. Внутри самой группы лимфатических опухолей постоянно описываются новые формы. Однако между исследователями нет договоренности о принципах выделения конкретных заболеваний. Отсюда происходит и разнообразие названий, и утрата некоторых опухолей в разных классификациях.

В первой половине XX века лимфатические опухоли разделяли по их клиническим особенностям и цитологической картине. Клинические особенности заставили выделить в качестве нозологической формы лимфосаркому мезентериальных узлов, лимфосаркому средостения. Вместе с тем в разделении негематологических опухолей решающую роль играла патогистология. В нашей стране опухоли системы крови выделялись на основе клинических, цитологических и гистологических особенностей [2, 9, 10, 14, 15], тогда как на Западе, особенно применительно к лимфатическим опухолям, решающую роль играла гистология без цитологии, как и во всей остальной - "некровяной" - онкологии [28, 55].

Трудность дифференцировки клеток в гистологическом препарате, юридическая и финансовая ответственность за точность диагноза и прогноза, стремление защитить врача привели к появлению обобщенных наименований болезней без четкой нозологической разграниченности. Так родились термины "злокачественные лимфомы" [54, 55] - все опухоли лимфатической системы, "солидные опухоли" [65, 66] - некровяные злокачественные, "лимфогистиоцитарные опухоли" [55] - нерезальный опухолевый гибрид двух разных ростков кроветворения. Вместе с тем объективной необходимости создавать группировки болезней нет. Термин "злокачественный", будучи антиподом термина "доброкачественный", не должен объединять все опухоли лимфатической системы, состоящие и из доброкачественных, в том числе не требующих лечения и не укорачивающих жизнь, и из злокачественных новообразований. Термин "солидный" (solid - *англ.* твердый, плотный) в онкологии использовался для обозначения однородной раковой ткани, в противовес аденокарциноме, скир-

ру. Строго говоря, вариант лимфосаркомы, состоящей из сплошного разрастания атипичных клеток без примеси фиброзной ткани, образования гранулем или узлов, относится к солидному типу роста.

Прежде чем приступить к описанию лимфатических опухолей, напомним основные элементы строения лимфатической системы и дадим определения используемым в тексте понятиям.

Строение лимфатического узла представлено на фотографии гистологического среза нормального лимфоузла (рис. 5):

- а) увеличение под лупой и схематическое изображение с дополнениями, исправляющими детали, утраченные при изготовлении среза,
- б) увеличение при объективе х20,
- в) увеличение при объективе х63.

Проследим путь лимфоцитов, пришедших в лимфатический узел в период его образования. Основными органами, где рождаются В-лимфоциты и где они проходят стадии антигеннезависимой дифференцировки, являются костный мозг и печень (последняя - в эмбриональном периоде). Оттуда внешне зрелые, но иммунологически незрелые В-лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы, селезенку, многочисленные лимфатические образования в органах. Как известно, сами по себе лимфоциты относятся к высоко радиочувствительным клеткам, их количество в крови резко падает в первые дни после тотального облучения в несколько сот рад. Размеры лимфоузлов при этом быстро уменьшаются. Но облучение непосредственно лимфоузлов при лучевой терапии, когда доза достигает нескольких тысяч рад, что абсолютно губительно для гемопоэтических клеток, не препятствует восстановлению лимфоузлов и последующей продукции иммуноглобулинов. По-видимому, восстановление лимфатической системы реализуется за счет новых костномозговых В-лимфоцитов, мигрирующих в опустошенные, но сохранившие строение лимфоузлы.

В лимфатических узлах новорожденного имеются однородные преимущественно круглой формы скопления лимфоцитов. До контакта с антигеном эти скопления В-лимфоцитов в лимфатическом узле образуют первичный фолликул, который отличается от вторичного, видимого на фотографии, отсутствием центра размножения, отсутствием мантии. Как только произойдет внедрение в организм антигена, в центре фолликула начнется размножение и дифференцировка В-лимфоцитов, среди них появятся молодые формы с рыхлыми светлыми ядрами и широкой голубой (в отпечатке) цитоплазмой - центробласты в гистологическом и иммунобласты в цитологическом

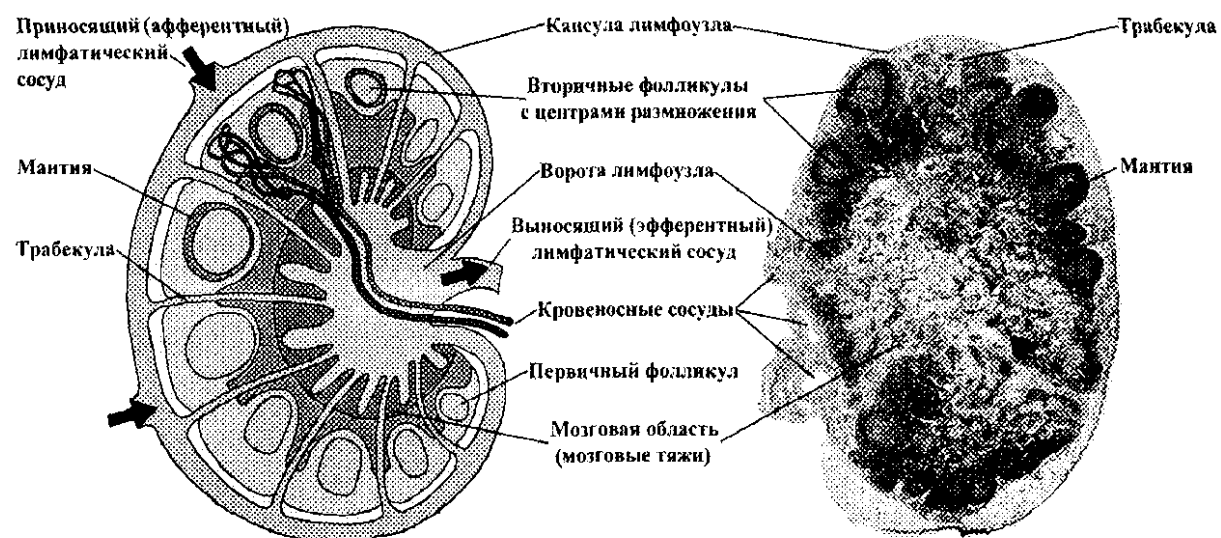


Рис. 5а. Схематическое изображение и гистологический срез лимфатического узла (об. х2,5).

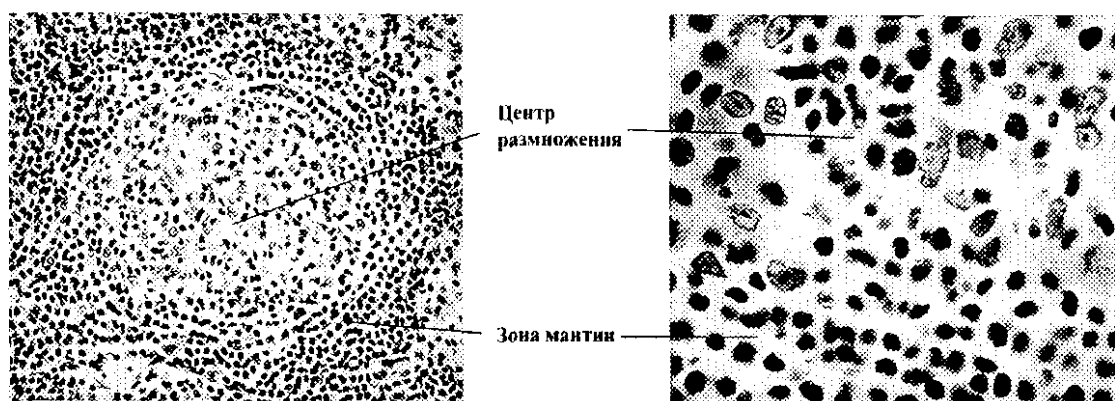


Рис. 5б. Вторичный фолликул (об. х20).

Рис. 5в. Участок вторичного фолликула (об. х63). Видны крупные клетки в центре размножения.

препарате*.

Разрастание молодых клеток центра фолликула оттеснит к периферии В-лимфоциты с плотными ядрами и узкой цитоплазмой, которые теперь образуют ровные круги с правильными рядами, называемыми мантией (это видно на плоском разрезе, а в действительности они образуют сферические структуры) вокруг центра размножения - зародышевого центра. Таким образом, однород-

ный по структуре клеток первичный фолликул после антигенной стимуляции расслоился на центр размножения и мантию. Наряду с центробластами в центре размножения присутствуют и лимфоциты с темными почти бесструктурными ядрами - центроциты. Ядра многих из них имеют расщепленный контур. В дифференциации лимфатических опухолей феномен расщепленного ядра оказался несущественным. Электронномикроскопи-

*Как известно, вид клетки в гистологическом препарате не соответствует ее форме в живом органе, равно как ей не соответствуют и очертания клетки в мазке, отпечатке. Фиксация в формалине клетку сжимает, причем сжимает ядро и цитоплазму непропорционально и неодинаково в разных типах клеток. При замораживании (без фиксации в формалине) очертания клетки меняются меньше. Мазок на стекле клетку распластывает и увеличивает. В результате, клетки гистологического препарата очень часто невозможно сопоставить с таковыми в отпечатке или мазке. Сегодня мы не готовы к переводу гистологического клеточного словаря на цитологический. Постараемся дать определения клеткам лимфатического ряда в том и другом варианте препаратов, но должны предупредить, что они часто могут не совпадать применительно к одному и тому же виду клеток.

ческое исследование показало, что ядра всех лимфатических клеток расщеплены.

Вдавления оболочки лимфоузла внутрь образуют своеобразные перегородки - трабекулы. Пространство между фолликулом и трабекулой занято мигрирующими В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, макрофагами, а также фибробластами, образующими наряду с трабекулами тончайший каркас лимфоузла. Все перечисленные клетки участвуют в иммунном ответе (Руководство по гематологии, 1-й том, 2002 г., с. 106-123).

Фибробласты образуют клеточное микроокружение лимфатического фолликула (как фибробласты образуют клеточное микроокружение кровеносной ткани в костном мозге); без этих клеток образование фолликулов невозможно. Фолликулярные дендритные клетки имеют на своей поверхности рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов, комплемента и участвуют в представлении антигена В-лимфоцитам. Сеть фолликулярных дендритных клеток может разрушаться при лимфогранулематозе, СПИДе.

В зародышевых центрах фолликулов располагаются преимущественно В-лимфоциты разных стадий дифференцировки. Антигенная стимуляция В-лимфоцитов приводит к началу процесса гипермутации IgV-участков генов иммуноглобулинов в 14-й хромосоме. Далее происходит отбор клонов В-лимфоцитов с нужным - "аффинным" данному антигену - строением антитела (иммуноглобулина). В-лимфоциты с иным строением иммуноглобулина гибнут, а преимущество в накоплении путем повторных митозов получит клон с **нужным строением иммуноглобулина**. Весь этот процесс происходит в клетках, которые в цитологическом препарате имеют вид молодых лимфоидных элементов типа пролимфоцитов, лимфобластов, иммунобластов. В гистологическом препарате эти клетки имеют светлое ядро с нитями хроматина, темное ядрышко (оно может быть видно и в мелких с более грубым ядром клетках), широкую цитоплазму.

Выживание В-лимфоцитов с **аффинным** данному антигену строением **иммуноглобулинов** обеспечивается экспрессией гена **bcl-2**, отвечающего за синтез антиапоптотического белка **BCL-2**. Прекращение в клетке синтеза белка **BCL-2** ведет к гибели этого В-лимфоцита путем апоптоза независимо от продолжающейся антигенной стимуляции. Таким образом, осуществляется отбор нужных по структуре иммуноглобулина клонов В-лимфоцитов.

В зародышевых центрах располагаются и Т-лимфоциты; при их удалении зародышевые центры не образуются. Зародышевые центры появ-

ляются после стимуляции Т-зависимыми, например, белковыми антигенами. Т-лимфоциты зародышевых центров синтезируют IL-4 и IL-6, которые служат факторами роста и дифференцировки В-лимфоцитов.

В зародышевых центрах много макрофагов, которые хорошо видны в гистологическом препарате по содержащимся в светлой широкой цитоплазме фагированным обломкам клеток. В значительной мере пожираемыми клетками должны быть подвергающиеся апоптозу лишние В-лимфоциты.

Мантия фолликула состоит из внешне однородных, малых, с пикнотичными ядрами лимфоцитов, располагающихся кольцами вокруг центра фолликула. Однако в состав этих лимфоцитов входят как уже активированные, прошедшие стадию гипермутации и отбора клетки, способные запустить синтез соответствующего иммуноглобулина - клетки памяти, так и незрелые лимфоциты. Клетки памяти могут осуществить быстрый иммунный ответ при повторной встрече с антигеном. Клетки памяти несут поверхностные IgA и IgG. Эти клетки относятся к долгоживущим рециркулирующим элементам. Они мигрируют в костный мозг и при повторной антигенной стимуляции дифференцируются там в плазматические клетки, синтезирующие IgA и IgG.

Лимфатические опухоли, которые образуют в лимфоузле структуры, напоминающие фолликул, встречаются практически только у взрослых, преимущественно пожилых людей. Поэтому разрастание крупных лимфоцитарных скоплений без четких границ зародышевого центра и мантии в лимфоузле взрослого человека всегда крайне подозрительно на опухолевый рост и эти разрастания лимфоцитов ни в коем случае нельзя называть фолликулами. Реактивные лимфадениты не приводят к исчезновению ни зародышевого центра, ни мантии, хотя соотношение их размеров может существенно меняться.

Итак, фолликулами (вторичными) можно называть лимфоцитарные скопления, состоящие из зародышевого центра и мантии. Одно без другого - не фолликул. Естественно, что клетки зародышевого центра, мантии - не клональны. А если они клональны, то речь практически всегда идет об опухолевом росте.

В целом фолликул окружен бесструктурным лимфоцитарным валом, который представляет собой его краевую - маргинальную зону. Границей между мантией и маргинальной зоной является появление беспорядочно и более разреженно лежащих лимфоцитов рядом с организованным круговым (или по овалу) расположением лимфо-

цитов мантийной зоны. Лимфоциты маргинальной зоны имеют различное строение. У многих из них более светлое и более крупное ядро, более широкая цитоплазма, чем у клеток мантии. При антигенной стимуляции эти клетки могут дифференцироваться в IgM продуцирующие плазматические клетки. Среди клеток маргинальной зоны значительную часть составляют Т-лимфоциты. Кроме того, в ней располагаются и рециркулирующие малые лимфоциты. В маргинальной зоне встречаются макрофаги.

Маргинальная зона без четкой границы переходит в синус. Лимфоциты маргинальной зоны и синуса при реактивных лимфаденитах могут претерпевать такую морфологическую трансформацию, что по размерам и структуре напоминают моноциты, "моноцитоподобные лимфоциты". Нечто похожее в крови происходит при инфекционном мононуклеозе, когда активированные лимфоциты (цитологический препарат) достигают размеров моноцита и лишь структура ядра, идентичная другим, с меньшими размерами, очевидным лимфоцитам, позволяет отличить эти клетки от моноцита. Явление это - не частое, но важное: при плохой морфологии инфекционный мононуклеоз сплошь и рядом имеет ошибочно подсчитанный высокий моноцитоз в формуле крови.

Разрастание в синусах широкоплазменных со светлыми крупными ядрами больших лимфоцитов (в гистологическом препарате) при реактивном лимфадените именуется "макрофагальным катаром синусов" или "синусовым гистиоцитозом". Клетки, названные здесь макрофагами/гистиоцитами, в действительности являются активированными В-лимфоцитами, которые в цитологическом препарате выглядят как пролимфоциты.

Описанная картина лимфоузла относится к той его части, которая носит название коры (cortex). Необходимо оговориться: биопсия практически всегда касается лимфатических узлов, которые изменены в результате реакции их ткани на разнообразные воздействия, разные структуры лимфоузла отвечают на эти воздействия неодинаково, границы зон лимфоузла и в нормальных условиях недостаточно отчетливые, в патологии могут полностью стираться, смещаться за счет резкого увеличения или уменьшения соответствующей зоны.

Кора - наружная часть лимфоузла. Ей противостоит условно внутренняя часть, где в лимфоузле входят артерия, вена, лимфатические сосуды - ворота лимфоузла. Если мысленно двигаться от внешней поверхности лимфоузла, его оболочки к воротам, то первой зоной будет описанная кора. Далее следует паракортес, в котором в нормаль-

ных условиях - без очень выраженной антигенной стимуляции - фолликулов не должно быть. В паракортесе находятся Т-лимфоциты, которые иногда могут образовывать узелковые скопления. Там же встречаются мигрирующие В-лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки.

Часть лимфоузла, прилегающая к воротам, - так называемая мозговая зона - окружает входящие в лимфоузел сосуды. В ней относительно много плазматических клеток.

Селезенка является сложным органом, гистологическая картина которого традиционно подразделяется на красную и белую пульпу (рис. 6 а и б). Красная пульпа представляет собой скопления эритроцитов (они и ответственны за ее цвет на гистологическом срезе), макрофагов. Кроме того, в красной пульпе могут находиться и лимфоциты, и нейтрофилы, и плазматические клетки, и тромбоциты. Именно в красной пульпе происходит фагоцитоз старых эритроцитов, потерявших двояковогнутую форму, ставших сферическими, фагоцитоз тромбоцитов. Белая пульпа представлена муфтами Т-лимфоцитов, окружающих артериоларный ствол. Собственно муфта и отличается от скоплений лимфоцитов наличием внутри нее артериального ствола. Муфта соединяется лимфоцитарным мостиком с В-клеточным фолликулом, имеющим центр размножения и мантию. И муфта, и фолликул именно описанными образованиями - артерия в первом и центр размножения и мантия во втором - отличаются от скоплений лимфоцитов, которые могут быть как опухолевой, так и неопухолевой природы. Если срез в гистологическом препарате проходит, минуя артерию, касается только окружающих ее лимфоцитов, это образование не может быть названо ни фолликулом, ни муфтой, а только - скоплением лимфоцитов.

Внутри органа от капсулы и от ворот, где располагаются мощные артериальные и венозные стволы, проникают соединительнотканые трабекулы. Как известно, метастазы рака в селезенку крайне редки. Но если они есть, то располагаются обычно именно в трабекуле.

Считается, что селезенка ответственна за фагоцитоз капсулообразующих бактерий (стрептококк, пневмококк, менингококк). Есть наблюдения о пониженной устойчивости спленэктомированных пациентов к этим инфекциям, которые могут протекать по очень быстрому варианту. Вероятно, прежде всего это относится к раннему детству. Потому принято, даже при очень серьезных (но не вительных!) показаниях к спленэктомии откладывать эту операцию на возраст после 5-7 лет и позже. На тысячи спленэктомированных мы на-

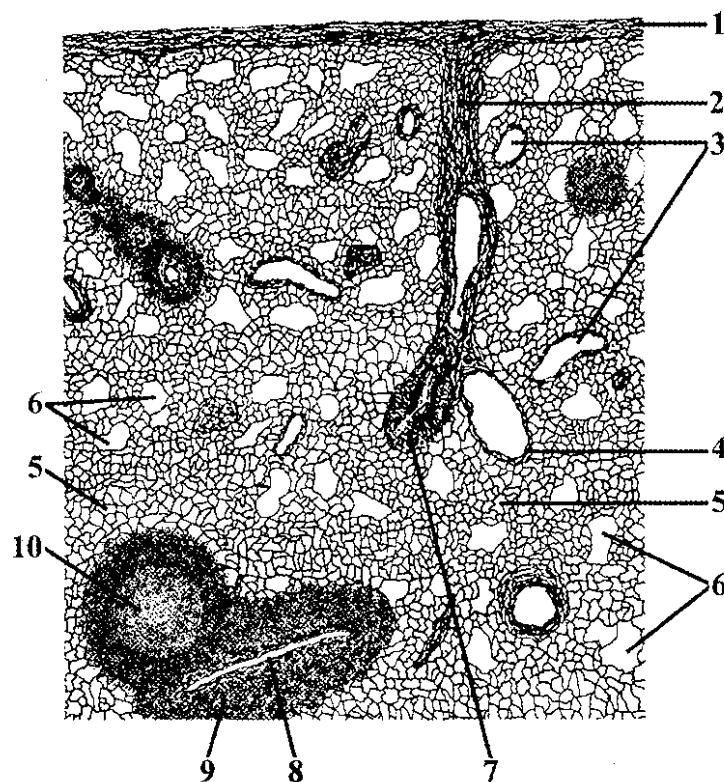
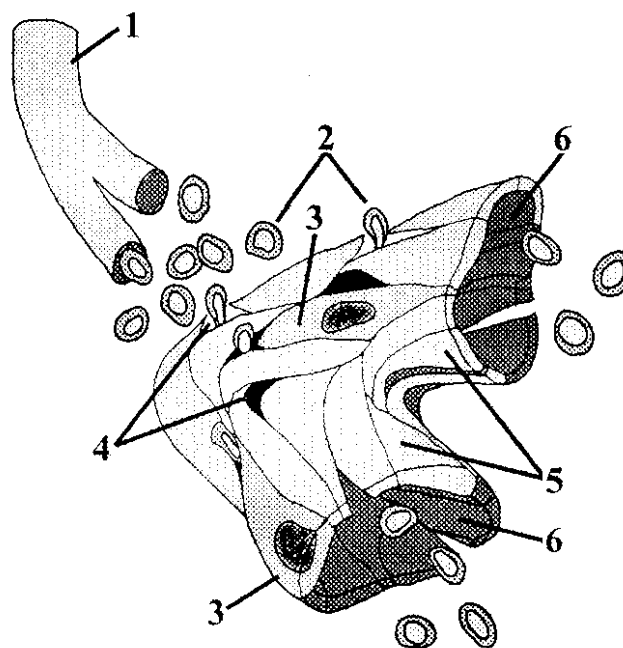


Рис. 6а. Схема среза селезенки.

1 - капсула; 2 - трабекула; 3 - вены красной пульпы; 4 - трабекулярная вена; 5 - красная пульпа; 6 - синусоиды красной пульпы; 7 - трабекулярная артерия; 8 - центральная артерия; 9 - периартериальная муфта (Т-лимфоциты); 10 - вторичный фолликул с центром размножения (В-лимфоциты). Периартериальные муфты и фолликулы составляют так называемую белую пульпу селезенки.

Рис. 6б. Схема строения синусоидов красной пульпы.

1 - артериолы; 2 - эритроциты; 3 - макрофаги; 4 - щели селезеночных тяжей; 5 - эндотелиальные клетки; 6 - просвет синусоида.



блюдали один случай очень быстрого и фатального течения пневмококкового сепсиса у женщины 50 лет, перенесшей за 14 лет до того удаление селезенки по поводу лимфогранулематоза.

От трабекулярных артерий внутрь паренхимы проходят артериоларные стволы, которые открываются прямо в красную пульпу (здесь располагается зона открытого кровотока!). Изливающие-

ся эритроциты, тромбоциты непосредственно окружены большим количеством макрофагов. Назад в кровоток клетки попадают через широкие синусоиды, соединяющиеся с венозными стволами. Эндотелий синусоидов образует узкие щели, через которые и должны пройти эритроциты из красной пульпы назад в кровоток. Если эритроцит, старея, потерял двояковогнутую форму, стал

сферичным, он утрачивает и возможность к скручиванию при прохождении через узкую щель. В этом случае он и фагоцитируется.

Поскольку селезенка в эмбриональном периоде являлась кроветворной, при напряженном кроветворении и у взрослых (у молодых это встречается чаще) в ней можно обнаружить элементы гемопоэза: присутствие миелоцитов, единичных промиелоцитов, мегакариоцитов, эритрокариоцитов. Чаще это наблюдается при длительных кровопотерях. На рис. 6а и 6б представлена структура селезенки.

Если гистологическая картина среза селезенки принципиально отличается от лимфатического узла, то в цитологической картине эти отличия выражены меньше. Основную массу отпечатка составляют лимфоциты, отдельные пролимфоциты, иммунобласты, плазматические клетки. Вместе с тем именно в отпечатке селезенки нередко встречаются более крупные с несколько гомогенным ядром лимфоциты, которые в обиходе иногда называют "спленоцитами". В гематологической клинике селезенку здоровых не пунктируют и не биопсируют. Мы имеем дело либо с реактивными изменениями, либо с опухолями. В реактивной, обычно постгеморрагической или септической селезенке, как уже говорилось, можно встретить единичные клетки гранулоцитарного ростка, единичные эритрокариоциты, мегакариоциты. Большой процент этих клеток практически всегда говорит о миелопролиферативном процессе.

Строение пейеровых бляшек. Помимо лимфатических узлов и селезенки, в организме существует система неинкапсулированных, т.е. лишенных соединительнотканной оболочки, лимфатических фолликулов, разбросанных в рыхлой соединительной ткани полых органов, в первую очередь, - желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. В подвздошной кишке эти скопления образуют структуры, называемые пейеровыми бляшками (рис. 7). Изолированный фолликул представляет собой сферическое образование размером, примерно, 1 мм, в его центре иногда виден центр размножения, аналогичный описанным центрам размножения лимфатических узлов. Фолликул образован тесно прилегающими друг к другу лимфоцитами с плотным ядром и узкой цитоплазмой. Концентрация лимфоцитов по мере перемещения в сторону прилежащей ткани уменьшается постепенно, поэтому край фолликула очерчен недостаточно четко. Следует отметить, что единичные (или образующие мелкие скопления) лимфоциты встречаются в собственной пластинке (*lamina propria*) слизистой полых органов практически на всем протяжении. Установлено,

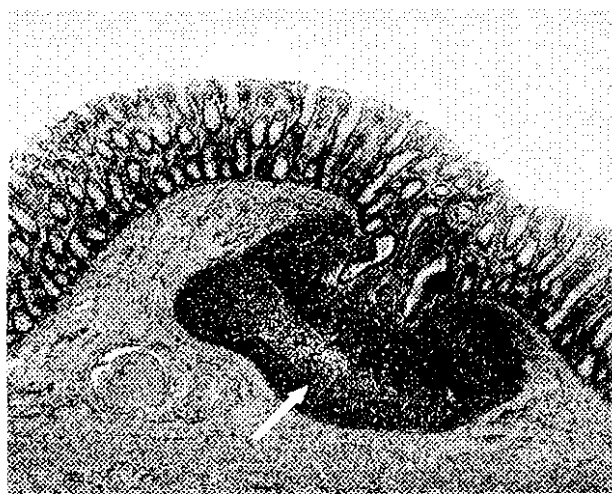


Рис. 7. Гистологический срез толстой кишки (об. x2,5). Пейерова бляшка в подслизистом слое (указана стрелкой).

что лимфатические фолликулы (наряду с селезенкой и лимфатическими узлами) служат местом образования лимфоцитов. Лимфоциты из фолликулов способны дифференцироваться в плазматические клетки, которые хорошо видны при микроскопии в виде разрозненно лежащих в соединительной ткани клеток.

Тимус - вилочковая железа - представляет собой сложный орган, играющий ключевую роль в системе Т-клеточного иммунитета. Однако надо сразу оговориться, что удаление тимуса, равно как и удаление селезенки, у взрослых не приводит к каким-нибудь очевидным нарушениям.

У человека тимус состоит из двух долей и располагается непосредственно за грудиной. Размер тимуса существенно меняется с возрастом: наибольшие размеры органа относительно всего тела отмечаются у плода и в первые два года жизни. После наступления половой зрелости начинается инволюция тимуса.

Каждая доля тимуса окружена соединительнотканной капсулой, которая посылает отростки в вещество каждой доли, образуя перегородки - септы. Последние делят каждую долю на дольки шириной 1-2 мм. В центральной части долек ткань тимуса непрерывна, следовательно, хотя септы и внедряются глубоко в долю, пронизывают они ее неполностью. Если, однако, срез через дольку прошел параллельно поверхности, она может выглядеть как полностью окруженная септами. При инволюции тимуса в септах накапливаются жировые клетки.

Распределение лимфоцитов по веществу каждой дольки носит неслучайный характер. Лимфоциты концентрируются преимущественно вдоль границ, примыкающих к капсуле или септе, раз-

деляющей дольки. Заполненная лимфоцитами периферическая часть дольки называется корковым веществом, а бледно окрашенная центральная часть, не содержащая такого большого числа лимфоцитов, - мозговым веществом. Мозговое вещество содержит шаровидные скопления эпителиальных клеток, так называемые тельца Гассала. Последние позволяют легко идентифицировать тимус в гистологическом препарате. Лимфатические сосуды капсулу тимуса, в отличие от капсулы лимфоузлов, не пронизывают. Это означает, что лимфа через тимус не проходит. На границе коркового и мозгового вещества расположены артериолы. Отходящие от артериол капилляры проникают в корковое вещество, где формируют анастомозирующие капиллярные аркады. От аркад капилляры возвращаются к месту контакта двух зон тимуса и впадают в посткапиллярные вены мозгового вещества (рис. 8).

Строма тимуса образована эпителиальными клетками, отростки которых, соединяясь, образуют сеть. Промежутки между эпителиальными клетками и их отростками заполнены лимфоцитами разных этапов дифференцировки. В молодом возрасте тимус является органом, в котором идет процесс активного непрерывного образования лимфоцитов. Однако его интенсивность не зависит от количества антигенов (в отличие от про-

цесса образования В-лимфоцитов). В наружной части коркового вещества, где проходят наиболее ранние этапы созревания Т-лимфоцитов, клетки крупные, имеют светлые ядра. В них встречаются митозы. По мере перемещения к центру дольки видно, что чем ближе лимфоциты к мозговому веществу, тем меньше размеры ядра и конденсированнее хроматин. Границу мозгового и коркового вещества занимают Т-лимфоциты наиболее поздних этапов дифференцировки (мелкие клетки с плотным ядром и узкой цитоплазмой).

Образовавшиеся зрелые Т-лимфоциты покидают тимус, выходя из внутренней части коркового вещества, минуя мозговое. Вместе с тем, Т-лимфоциты в мозговом веществе представляют собой часть рециркулирующего пула, элементы которого свободно обмениваются с Т-лимфоцитами других лимфоидных органов. По-видимому, из мозгового вещества эти клетки выходят в кровь, мигрируя через стенки венул с характерным высоким эндотелием, известных как посткапиллярные вены. Кровь оттекает от мозгового вещества по венам, связанным с периваскулярной соединительной тканью. Имеется также некоторое количество лимфатических сосудов, выносящих лимфу по мере ее образования.

Лимфоидные клетки тимуса в отпечатке несут черты своеобразие. Их ядра темнее окрашены и

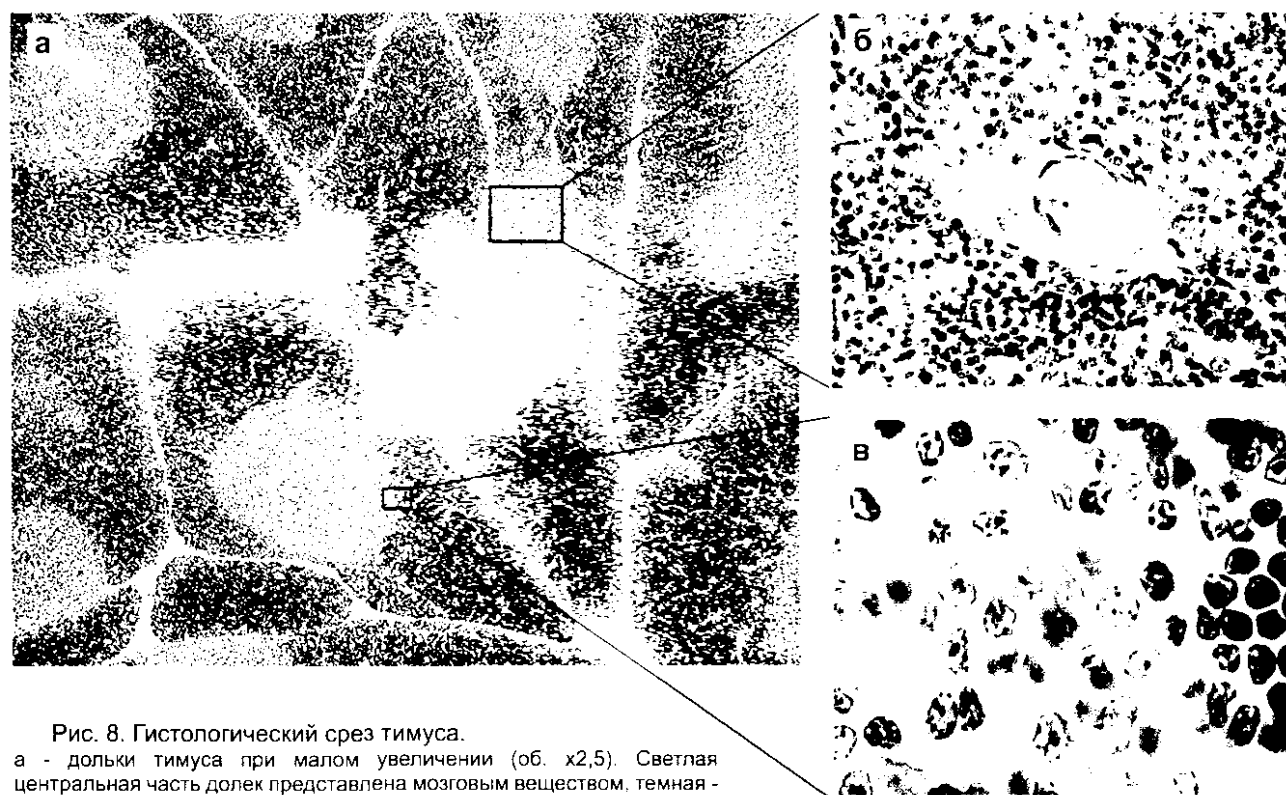


Рис. 8. Гистологический срез тимуса.

а - дольки тимуса при малом увеличении (об. х2,5). Светлая центральная часть долек представлена мозговым веществом, темная - корковым; светлые линии между дольками - септы; б - тельца Гассала в мозговом веществе (об. х20); в - граница между корковым (справа) и мозговым (слева) веществом дольки (об. х63, имм.).

могут иметь несколько гранулярную структуру, напоминая саркомные клетки. Их отличие от опухолевых заключается в следующем: и по форме, и по размерам, и по структуре они практически одинаковы, чего не бывает при саркомах.

Дендритные клетки. Наряду с описанными часто встречающимися и морфологически определяемыми клетками, лимфоцитарная система имеет своеобразные элементы, снабженные отростками - дендритные клетки. В небольших количествах они присутствуют почти во всех органах и тканях: в коже, в эпителии слизистых оболочек, в тимусе, лимфатических узлах, в частности, в их фолликулах (фолликулярные дендритные клетки) и других органах, выполняя функцию представления антигена Т-клеткам и их активации. Дендритные клетки имеют костномозговое происхождение. В экспериментальных условиях их удается получить из CD34+ клеток-предшественниц миелопоэза и из моноцитов крови и лимфатических узлов при культивировании этих клеток в присутствии определенных наборов цитокинов. Специфической функцией дендритных клеток является захват, переработка и представление антигенов Т-лимфоцитам, при чем дендритные клетки способны отличать "опасные" внешние антигены от собственных, "внутренних" антигенов. После захвата "опасного" антигена дендритные клетки мигрируют в региональные лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенка), где дифференцируются в клетки, наиболее приспособленные к представлению антигена Т-лимфоцитам. Мигрирующие из тканей дендритные клетки быстро замещаются притоком предшественников этих клеток из крови.

Дендритные клетки очень редки. Крайне редки опухоли из них. Мы не можем привести фотографий цитологии этих клеток. Поскольку и отпечаток, и мазок сами по себе грубо изменяют строение клеток, мы не можем представить и цитологическую фотографию куда более часто встречающейся клетки, каковой является фибробласт.

Наиболее определяемой из дендритных является клетка Лангерганса, располагающаяся преимущественно в коже, легких и эпителии, выстилающем слизистые полости рта и влагалища. После контакта с чужеродным антигеном клетки Лангерганса с током лимфы мигрируют в паракортикальные зоны региональных лимфатических узлов, где дифференцируются в интердигитальные дендритные клетки, осуществляющие представление переработанного антигена Т-лимфоцитам. В морфологических препаратах кожи, окрашенных гематоксилином/эозином, нормальные клетки Лангерганса имеют диаметр около 12 мкм,

бледно-розовую, умеренных размеров цитоплазму, ядро овальной, почковидной или изрезанной формы с неравномерно распределенным гранулярным хроматином и 1-3 мелкими нуклеолами. Специфическими ультраструктурными маркерами клеток Лангерганса служат цитоплазматические органеллы, имеющие вид теннисных ракеток - гранулы Бирбека, происхождение которых до настоящего времени остается неясным. Отличительным иммунофенотипическим маркером клеток Лангерганса является поверхностный антиген незрелых тимоцитов - CD1a. Общими структурно-функциональными признаками всех дендритных клеток являются низкая способность к фагоцитозу, отсутствие в цитоплазме лизосома, наличие S-100 нейтропротеина и маркерного фермента аденозинтрифосфатазы, а также сильная экспрессия на поверхностной мембране антигенов гистосовместимости I и II классов.

Цитологическая характеристика клеток лимфатического ряда. Различным лимфатическим опухолям свойственны разные характеристики составляющих их клеток, которые, будучи лишенными ядрышек, имея рыхлую или плотную структуру хроматина ядра (не бластную!), традиционно все объединены общим названием «лимфоцит». Между тем, среди них встречаются формы с широкой и узкой цитоплазмой, с зернистостью и без нее, с грубым глыбчатым ядром или гомогенным бесструктурным и т.п. Морфологические особенности лимфоцитов могут иметь диагностическое значение.

Применительно ко всем клеткам системы крови, кроме лимфоцитов, многие десятилетия исследований не внесли каких-либо дополнений к стадиям их дифференцировки. Но лимфоцитарный ряд подвергся коренному пересмотру; стадии дифференцировки лимфоцитов продолжают непрерывно уточняться, не говоря уже о принципиальном разделении их на самостоятельные функциональные классы - В- и Т-лимфоцитов. Они, в свою очередь, подразделяются на лимфоциты антигензависимых и антигеннезависимых стадий дифференцировки (соответственно "иммунологически зрелые" и "иммунологически незрелые"). На некоторое время функциональные различия лимфоцитов, их иммунофенотипические особенности, казалось бы, отстранили микроскоп как главный инструмент распознавания клеточной принадлежности к какому-либо классу нормальных элементов, а соответственно и принадлежности к конкретным опухолям лимфоцитарной системы. На самом деле эти признаки не противопоставляются, а являются дополнением к морфологической картине.

Прежде чем дать морфологическую характеристику клеток лимфоцитарного ряда, представим перечень признаков, которые будут предметом анализа клеток в мазке или отпечатке. Следует подчеркнуть, что клетки крови анализируют и описывают только в тонком месте мазка, где эритроциты лежат отдельно друг от друга, не образуя скоплений или "монетных столбиков". В перечень признаков, подлежащих анализу при описании лимфоцитарных элементов, включены:

- характеристика цитоплазмы: форма, цвет, а также наличие или отсутствие в цитоплазме:
 - просветления вокруг ядра (перинуклеарное просветление);
 - отростков (феномен «волосатости»);
 - зернистости (величина зерен, их цвет);
 - вакуолизации;
 - "плазматизации" (выраженность фиолетового оттенка цитоплазмы);
- характеристика ядер: форма, структура хроматина:
 - нитчатая с равномерной окраской и калибром нитей (бласты);
 - гранулярная, наподобие своеобразной «шагреновости» мегалобластов;
 - грубоглыбчатая типа рисунка «гор и долин» физической карты;
 - светлый "гладкий" рыхлый хроматин, образующий бесструктурную массу, в которой нередко можно видеть закономерные одинакового размера просветления - остатки нуклеол, и "трещины";
- характеристика нуклеол: их форма, цвет, величина, расположение.

Отличительной особенностью нуклеолы является окружающий ее плотный хроматиновый венчик. Наличием этого венчика нуклеола отличается от случайных просветлений в ядре. В нормальных клетках нуклеол 1-2, они обычно круглые или слегка овальные, примерно одинакового размера, голубого цвета, располагаются внутри ядра. В опухолевых клетках нуклеолы часто бывают неправильной формы - угловатые, в виде песочных часов и т.п., разной величины в одном ядре, могут лежать под оболочкой ядра. Цвет нуклеол в опухолевых клетках может быть темно-фиолетовым, чего не бывает в клетках нормальных. Впрочем, необходимо иметь в виду, что при бласттрансформации под влиянием фитогемагглютинаина *in vitro* трансформированные лимфоциты не только становятся очень крупными, не только обретают бластную структуру ядерного хроматина, но и их нуклеолы могут стать очень крупными, потерять круглую форму, а в цитоплазме может появиться вакуолизация. При тяжелых реактивных изменени-

ях лимфоузлов их отпечаток может демонстрировать картину, очень и очень напоминающую лимфосаркому. Именно поэтому мы избегаем биопсий лимфоузлов на высоте воспалительных реакций.

Все перечисленные признаки лимфоцитарных элементов, обнаруживаемые в мазках, далеко не всегда сопоставимы с картиной тех же клеток в гистологическом препарате. И гистологическая картина, и цитологическая, безусловно, артефакт, но артефакт закономерный, отражающий одну из особенностей клеток опухоли.

Феномен «бласта». В системе лимфопозза бластные клетки могут быть по своей иммунофенотипической зрелости старше морфологически зрелого лимфоцита. Казалось бы, этот факт делает совершенно бессмысленной классификацию опухолей лимфатической системы по их морфологическим особенностям. Однако определение «бластная клетка» является безошибочным в оценке злокачественных опухолей. Если клеточный субстрат опухоли составляют бласты, такая опухоль всегда обладает отчетливыми признаками злокачественности. Следовательно, феномен бластоза отражает специфические особенности опухоли, определяющие ее поведение, но не всегда связанные со степенью ее дифференцировки.

Напротив, зрелоклеточный по внешнему виду состав - лимфоцитарный или лимфоцитарно-пролимфоцитарный - соответствует, как правило, опухолям доброкачественным. Это правило содержит редкие, но очень трудные для диагностики исключения: лимфосаркомы из внешне зрелых лимфоцитов.

Дифференцировка лимфатических клеток находится в своеобразном морфологическом противоречии с остальным кроветворением. В основе этого противоречия лежит присущая В-лимфоцитам способность проходить морфологическую стадию бласта по крайней мере трижды:

- 1) на уровне клеток стволового класса,
- 2) на стадии первичного иммунного ответа и гипермутабельности,
- 3) на стадии вторичного иммунного ответа и превращения клетки памяти в иммунобласт и далее в конечном счете - в плазмочит.

Всем этим уровням клеточной дифференцировки может соответствовать та или иная опухоль. Возможно, между бластами этих трех уровней дифференцировки лимфоцитов есть и морфологические различия, но пока они не установлены.

Следует отметить, что на моноклоновой стадии опухолевые клетки сохраняют способность дифференцироваться. Так, в гистологических препаратах лимфоузлов больных зрелоклеточными

лимфатическими опухолями среди опухолевых лимфоидных элементов встречаются скопления плазматических клеток, которые относятся к тому же клону, что и основная масса опухоли. При этом плазматические клетки могут оставаться функционально активными, о чем свидетельствует нередкая в таких случаях парапротеинемия. Благодаря способности опухолевых клеток к дифференцировке морфология центрофолликулярной лимфомы на моноклоновой стадии очень близка к морфологии нормального В-клеточного иммунного ответа (опухолевый фолликул похож на нормальный).

Понятия "иммунологическая" и "морфологическая зрелость" опухоли отражают ее разные характеристики, поэтому они не могут употребляться в качестве синонимов. Например, в процессе саркоматизации опухолей из морфологически (т.е. чисто внешне) зрелых лимфоцитов антигензависимых стадий дифференцировки растет площадь ядра и цитоплазмы, хроматин приобретает бластную структуру, форма ядер часто становится неправильной, в них увеличивается количество ядрышек, растет число митозов и т.д. Таким образом, в процессе опухолевой прогрессии данные клетки приобретают черты морфологической молодости, однако их иммунофенотип может не меняться.

Сплошь и рядом убедительных, объективных признаков бласта в гистологическом препарате не видно. Бластные клетки, точнее, их ядра, верифицированные в цитологическом препарате, в гистологическом выглядят как крупные, раза в полтора больше ядра лимфоцита, элементы со светлыми ядрами, содержащими несколько ядрышек. Подробная характеристика лимфоцитов должна даваться в препарате цитологическом, а при необходимости - путем сопоставления цитологической и гистологической картины.

Словарь названий клеток лимфатического ряда. Для составления словаря названий клеток лимфатического ряда были использованы как литературные, так и собственные данные, полученные из анализа клеток в мазках крови, костного мозга и отпечатках лимфоузлов здоровых лиц, больных различными инфекциями (инфекционным мононуклеозом прежде всего) и зрелоклеточными опухолями лимфатической системы (хронический лимфолейкоз - прогрессирующая форма, доброкачественная форма, опухолевая форма, лимфоцитомы селезенки, лимфома из клеток мантийной зоны, центрофолликулярная лимфома, Т-клеточный лимфолейкоз) [11, 31, 35] (рис. 9, см. цветную вклейку).

Лимфобласт - крупная клетка, диаметром около 15 мкм, овальной или круглой формы, с

ядерно-цитоплазматическим соотношением, сдвинутым в пользу ядра. Цитоплазма беззернистая, обычно голубого цвета. Определяющий признак: ядро имеет нежно-структурную хроматиную сеть с равномерностью окраски и калибра нитей, может содержать 1-2 синеватых, мелких, почти одинаковых ядрышка. В опухолевых лимфобластах ядерно-цитоплазматическое соотношение может меняться, чаще в сторону преимущественного увеличения площади цитоплазмы. Может изменяться и форма ядер, но для сохранения названия «лимфобласт» должна сохраняться бластная - тонкопетлистая нежная сеть хроматиновых нитей.

Приведенное определение повторяет в основных чертах классические формулировки наших Руководств предыдущих десятилетий, начиная с атласа А.Н. Крюкова [12].

Необходимо отметить, что авторы REAL классификации лимфом (1994 г.) отнесли к лимфобластам только «пролиферирующие клетки антиген независимых стадий, которые являются предшественниками всей лимфатической системы...», «... тогда как клетки более поздних стадий обозначаются префиксами, которые описывают их локализацию в лимфоидной ткани, их цитологию или их предполагаемую функцию в иммунном ответе». Приведенное функциональное определение бласта относится к стволовому ряду или к ранним коммитированным клеткам, но, будучи вполне логичным, не позволяет выделить бласт в цитологическом препарате, откуда чаще всего и начинается диагностический поиск. Цитолог, анализируя миелограмму или отпечаток биопсированного лимфоузла и обнаруживая клетки с тонкопетлистым хроматином, должен давать им название. Таковым является «бласт». Иммунофенотип этих клеток будет оценен в другом препарате, часто другим специалистом. Путаница в терминах по меньшей мере опасна, и мы будем придерживаться классического морфологического определения «бласта». Для ранних предшественников лимфоцитов есть свои имена, опирающиеся прежде всего на иммунофенотип, а не на морфологию клеток в мазке. Здесь ни в коем случае нельзя усматривать противопоставления классической морфологии, с одной стороны, и функциональной морфологии, иммунофенотипирования, гистохимии, молекулярного анализа клеток, - с другой. Именно потому, что обычная окраска лимфоцитов «захлебнулась» в оценке уровня их созревания, в миелограмме [4] введено понятие «лимфоидные клетки», к которым относятся и стволовые клетки, и коммитированные клетки всех рядов кроветворения, и лимфоциты. В опухолевом росте

саркомные клетки могут иметь зрелый иммунофенотип, но бластную структуру ядра, а обилие в мазке клеток с тонко-петлистым хроматином - "бластов" - независимо от уровня иммунологической зрелости этих клеток, всегда свидетельствует об остром лейкозе или гематосаркоме. Вместе с тем в цитологии пришлось ввести понятие "атипичные клетки", "лимфосаркомные клетки". Эти клетки зачастую не имеют бластной структуры ядра, могут экспрессировать зрелый иммунофенотип, но несут черты атипизма и полиморфизма, которые являются обязательными признаками злокачественного роста и отсутствуют в опухоли доброкачественной.

Иммунобласт. В отпечатке лимфоузла, особенно на фоне вирусной инфекции, встречаются крупные (20-25 мкм) клетки с бластной структурой ядерного хроматина (нитчатость его чуть грубее). Ядра - обычно круглые, одинаковые по структуре, но несколько различающиеся по величине. Ядрышки - как у лимфобласта, но могут быть несколько темнее. Цитоплазма клеток синяя, широкая, реже - узкая, но может варьировать и по площади, и по степени синевы: от серо-голубой до темно-синей. Иммунобласты представляют собой клетки иммунного ответа, их может быть очень много в отпечатке лимфоузла при инфекционном мононуклеозе, при лимфадените десквамативного лекарственного дерматита Лайелла (десятки процентов), в отпечатке нормального лимфоузла - их около 1%.

Пролимфоцит - представляет собой сборное понятие, объединяющее лимфоидные клетки, которые не имеют ядерных признаков бласта: хроматин утратил нитчатую структуру, но разрыхлен и существенно светлей, чем у зрелых лимфоцитов. Пролимфоциты крупнее лимфоцитов, но меньше лимфобластов. В ядрах пролимфоцитов обычно видны части ядрышек в виде закономерно повторяющихся по форме и величине просветлений, но без перинуклеолярного уплотнения хроматина, характерного для ядрышек бластных клеток. Важно подчеркнуть, что в гистологических препаратах ядрышки хорошо видны как в пролимфоцитах и лимфобластах, так иногда и в зрелых лимфоцитах.

Зрелые лимфоциты целесообразно разделить на следующие, морфологически хорошо различающиеся и часто встречающиеся формы:

Малые лимфоциты составляют большинство среди лимфоидных клеток здоровых людей и больных хроническим лимфолейкозом (вне терминального обострения). Размеры около 10-12 мкм, форма круглая или овальная, цитоплазма серо-голубая, обычно без перинуклеарного про-

светления, нешироким ободком окружает со всех сторон ядро. Зернистости в цитоплазме нет или видны отдельные пылевидные зернышки. Ядро круглое или овальное, нередко с небольшим вдавлением (расщепленность), чаще располагается несколько эксцентрично, имеет характерную грубо глыбчатую структуру хроматина - «горы и долины» (аналогичную структуру хроматина имеют сегменто- и палочкоядерные нейтрофилы). Описанную морфологию могут иметь и В-, и Т-лимфоциты.

Большие гранулярные лимфоциты в единичных экземплярах встречаются в крови и в костном мозге у здоровых людей, составляют преобладающее большинство у больных с хроническим Т-клеточным лимфолейкозом. Форма клетки круглая или овальная, диаметр около 15 мкм. Цитоплазма - серо-голубая или почти бесцветная, содержит нейтрофильные или азурофильные гранулы различных размеров: от крупных до пылевидных. Ядро клетки круглое или овальное, обычно располагается эксцентрично; хроматин - в виде гомогенной бесструктурной массы. В костном мозге большие зернистые лимфоциты иногда можно спутать с миелоцитами.

Иммунолимфоцит имеет настолько выраженные отличия от обычного лимфоцита, что применить к нему общее название нельзя: речь идет о морфологически совершенно разных клетках. Появление этих клеточных элементов в крови характерно для инфекционного мононуклеоза (И.А. Кассирский называл их вироциты), ветрянки, иерсениоза, реже они встречаются при гриппе. Форма клетки - овальная, редко круглая, диаметр достигает 15-20 мкм. Цитоплазма обычно широкая, может составлять более половины площади клетки, иногда имеет широкие выросты и очень напоминает моноцит (отсюда неслучайное название этих клеток - "лимфомоноцит"). Цитоплазма может содержать отдельные азурофильные гранулы, обычно имеет выраженное перинуклеарное просветление и легкий фиолетовый оттенок на периферии. Такие клетки с перинуклеарным просветлением и фиолетовым оттенком остальной части цитоплазмы нередко именуют плазматизированными, напоминающими плазмоцит. Ядро - овальное или круглое, располагается эксцентрично, в крупных клетках может иметь своеобразные выросты, не свойственные лимфоциту, но характерные для моноцита. Отличие такого трансформированного лимфоцита от моноцита заключается в плазматизации цитоплазмы, наличии перинуклеарного просветления и меньших, чем у моноцита, размерах. Характерно присутствие большого числа переходных форм: от типичных для

инфекционного мононуклеоза лимфоидных элементов - до клеток, весьма напоминающих моноцит. Поскольку эти клетки являются результатом иммунного ответа на вирусную инфекцию или отражением лекарственной аллергии, представляется наиболее правильным применить к ним термин «иммунолимфоцит».

Все три формы зрелых лимфоцитов встречаются вне опухолевого роста, составляя большинство лимфоидных клеток в тех или иных случаях.

Следующая группа клеток при неопухолевых заболеваниях или в нормальной крови если и встречается, то лишь в виде единичных элементов, но эти клетки могут составлять большинство при лимфоцитарной опухоли.

Лимфоцит лимфоцитомы - округлая или овальная клетка диаметром 12-15 мкм, цитоплазма светло-голубая, обычно без зернистости или с несколькими мелкими азурофильными гранулами. Ядро составляет около половины или чуть больше половины площади клетки, располагается несколько эксцентрично; вокруг ядра - перинуклеарное просветление цитоплазмы. Структура ядра гомогенная (без «гор и долин») с характерными трещинами, напоминающими дно высохшего водоема; нередко видно ядрышко или его остатки. Подобные клетки составляют основную массу лимфоцитарных элементов в крови при лимфоцитоме, доброкачественной форме хронического лимфолейкоза.

Лимфоцит-центроцит - мелкая, около 7-8 мкм клетка с очень узким ободком цитоплазмы, охватывающей ядро не полностью. Цитоплазма синяя без зернистости. Ядро гомогенное, плотное, лишенное какой бы то ни было структуры, по плотности напоминает «вишневую косточку» оксифильного эритрокариоцита. Эти клетки могут составлять основную массу лимфоидных элементов при лимфоцитарной опухоли, в нормальной крови их практически нет.

Лимфоплазмоцит встречается при секретирующих формах хронического лимфолейкоза, напоминает одновременно и лимфоцит, и плазмоцит. Диаметр лимфоплазмоцитов - около 12 мкм. Цитоплазма синевато-фиолетовая без отчетливого перинуклеарного просветления и без зернистости. Ядро имеет все черты зрелой клетки с грубой структурой хроматина, типа «гор и долин», располагается часто столь же эксцентрично, как у плазмоцитов. Иногда ядро имеет характерные для плазматической клетки черты колесовидности.

Лимфоцит с гранулярной структурой ядерного хроматина (лимфоцит лимфомы из клеток мантийной зоны) - клетка овальной или круглой формы, диаметром около 12-15 мкм. Цитоплазма

синеватая, без зернистости, нередко отмечается небольшая вакуолизация. Ядро располагается центрально или смещено в сторону, занимает больше половины площади клетки, содержит 1-2 ядрышка или их остатки. Наиболее яркой особенностью клеток лимфомы мантийной зоны является структура ядерного хроматина, которая напоминает булыжную мостовую или поверхность плотно уложенного бисера. Структура ядер похожа на таковую у мегалобластов, в этом случае применяется понятие шагреновости. Подобная структура ядер при плохом изображении в микроскопе может напоминать бласты. При трансформации этой опухоли в саркому клетки приобретают черты атипизма, но многие из них сохраняют описанную гранулярность хроматина ядер. Перечисленные особенности, присущие далеко не всем, а лишь отдельным опухолевым элементам лимфомы из клеток мантийной зоны, бывают видны в отпечатке лимфоузла, очень редко - в костном мозге и никогда - в мазке крови. Подобная структура ядра иногда бывает у макрофагов, особенно - двуядерных.

Лимфоциты волосатоклеточного (ворсинчатоклеточного) лейкоза представляют собой обычного размера средний лимфоцит с голубой беззернистой цитоплазмой и ядром, занимающим обычно большую часть площади клетки. У многих лимфоцитов крови или костного мозга цитоплазма имеет различной формы выпячивания: ворсинки, остроконечные выросты и т.п. Ядра лимфоцитов волосатоклеточного лейкоза имеют гомогенную или исчерченную структуру хроматина без «гор и долин», часто - довольно светлые. При малом увеличении они напоминают бласты, хотя нитчатой структуры не имеют. Надо заметить, что отдельные клетки с характерными выростами-ворсинками цитоплазмы могут встречаться при многих других лимфопролиферативных заболеваниях, а также при острых лейкозах.

Лимфоциты lymphadenia ossium имеют плотные темные ядра и неширокую темно-синюю цитоплазму. Редкая опухоль - костномозговая форма хронического лимфолейкоза или lymphadenia ossium нуждается в дополнительном изучении и с морфологических позиций.

Недифференцируемые - элементы лимфатического ряда с плотным и несколько вытянутым ядром и вытянутой цитоплазмой с оборванными краями. Подобных клеток много в том месте мазка, где эритроциты уже соприкасаются друг с другом. Изредка такие клетки встречаются и в тонком месте мазка. Их принадлежность к какой-либо лимфатической опухоли не установлена.

Все описанные здесь клетки могут составлять большинство опухолевых элементов разных лимфатических лейкозов, лимфоцитом, которые по всем формальным признакам относятся к доброкачественным опухолям (или к доброкачественным стадиям опухолей). Когда же эти доброкачественные опухоли претерпевают злокачественную - саркомную трансформацию, морфология составляющих их клеток становится принципиально другой.

Морфологическая характеристика лимфосаркомных клеток. Создание терминологического словаря требует формализованного описания клеток злокачественных опухолей лимфатической системы. Ко всем лимфосаркомным клеткам применимы понятия атипизм, полиморфизм, однако при хорошем увеличении микроскопа и детальном просмотре у этих клеток определяется более или менее ограниченный набор признаков, которые позволяют распознать лимфосаркомные клетки в цитологическом препарате:

- крупные, широко варьирующие размеры ядра и цитоплазмы - полиморфизм;
- неправильная форма ядра и цитоплазмы, вакуолизация ядер и цитоплазмы - атипизм, а также обрывчатость цитоплазмы - цитоплазмодоклазия;
- увеличенное число ядрышек - от 2-3 до 5-6 в одном ядре; ядрышки могут быть разновеликими, сложной формы (в виде песочных часов и угловатые), сливаться с мембраной ядра, от синего до фиолетового цвета.

Структура хроматина ядра является важнейшим признаком. Цитологический препарат позволяет выделить следующие варианты строения хроматина ядер лимфосаркомных клеток (рис. 10, см. цвет. вклейку):

I тип - лимфобластный, характеризуется тонконитчатым строением хроматиновых нитей с равномерностью их окраски и калибра.

II тип - грубоволокнистый и волокнистый. Клетки с таким строением хроматина - обычно большие, превышают 15-20 микрон и могут составлять большинство в отпечатке. В отличие от пролимфоцитов, к которым их иногда, не давая «словесного портрета», ошибочно относят, характеризуются неправильной формой ядра и отчетливыми ядрышками.

III тип - лимфоидный. Формально такие клетки нередко сосчитывают как лимфоциты. Но они существенно больше нормального лимфоцита - около 15-20 и более микрон, а, главное, имеют все черты атипизма и полиморфизма. Несмотря на казалось бы зрелую структуру ядерного хроматина, который либо гомогенно бесструктурный, либо

даже имеет какое-то сходство с картиной «гор и долин», в ядрах могут быть ядрышки со всеми присущими саркомным клеткам особенностями.

IV тип - гранулярный, характерен для саркомных клеток при финальной - саркомной трансформации лимфомы из клеток мантийной зоны.

Выделение четырех типов саркомных клеток возможно в цитологическом, но не в гистологическом препарате, где эти клетки обычно представлены элементами со светлым ядром, имеющим рыхлую волокнистую структуру хроматина, и темными ядрышками. Важно отметить, что иногда в одном и том же препарате могут встречаться атипичные лимфоидные элементы с разной структурой хроматина. Цитологический препарат, в отличие от гистологического, позволяет лучше видеть неправильную форму цитоплазмы, ядер и особенности ядрышек атипичных лимфоидных клеток.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что ряд клеток, прежде всего опухолевых, но отчасти и реактивных, выделен, детально описан, главным образом в препаратах гистологических (при фиксации формалином и парафиновых срезах). Именно в гистологических срезах можно достаточно надежно подразделять крупноклеточные и гигантоклеточные саркомы, видеть клетки Березовского-Штернберга, Ходжкина, лакунарные, мумифицированные, многоядерные, реактивные клетки Лангханса. Часть этих клеток можно встретить и в цитологическом препарате, но с меньшим постоянством, т.к. при изготовлении мазка или отпечатка гигантские клетки могут разрушаться даже если препарат готовится сразу после получения материала. Отпечатки биопсий надо готовить не позже, чем через полчаса - час после оперативного удаления ткани.

Макрофагальные клетки могут становиться вытянутыми, напоминая при этом клетки эпителия. Такие «эпителиоидные» клетки имеют эллипсоидное с рыхлым светлым хроматином ядро, размерами 15-20 мкм, голубую (в цитологическом) или «слабоокрашенную» (в гистологическом препарате) неширокую цитоплазму без признаков фагоцитоза. Эпителиоидные клетки могут образовывать многоядерные клетки, где ядра располагаются по периферии или преимущественно у одного полюса клетки. Эти гигантские клетки могут достигать размеров в несколько десятков и сотен микрон. В цитоплазме фагоцитированных частиц не видно. Это - клетки Лангханса. Они встречаются в гранулемах при туберкулезе, при саркоидозе Бенье-Бека-Шаумана. Они не так уж редки и при лимфогранулематозе.

При туберкулезе клетки Лангханса (их очень много) имеют обычно скопления эпителиоидных

ядер неправильной формы у одного полюса в небольшом количестве. Границы клетки иногда не отчетливы. Диагностически важным является на-

личие рядом с клетками Лангханса казеозного некроза и лимфоцитарного, а не нейтрофильного вала (рис. 11).

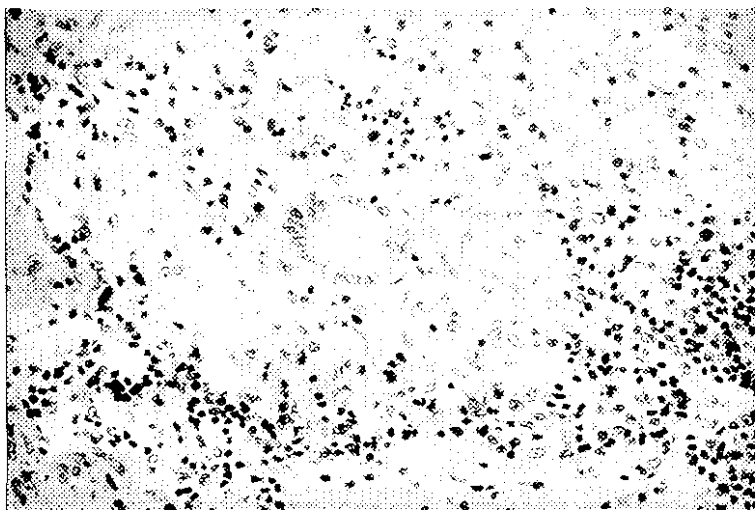


Рис. 11а. Туберкулезный лимфаденит (гистологический срез лимфоузла, об. х20). В центре - одиночная клетка Пирогова-Лангханса.

Рис. 11б. Тот же препарат (об. х20). Рядом с атипичной клеткой Пирогова-Лангханса (1) располагается зона казеозного некроза (2).



При саркоидных реакциях, в том числе при лимфогранулематозе, клетки Лангханса обнаруживаются (если они есть) в большем количестве, иногда - в одном поле зрения, в месте скопления - 2-3 клетки, группы этих клеток более отчетливы, ядра в них одинаковые и лежат по периферии цитоплазмы относительно правильным частоклом (рис. 12).

Такие же "правильные" клетки Лангханса могут быть и при инфекции нетуберкулезными кислотоустойчивыми палочками.

Немалые трудности в диагностике опухолей лимфоузла могут доставлять эндотелиальные клетки - овальные, крупные (20-40 и более микрон), со светлыми ядрами элементы. Их легко распознавать, когда они образуют вытянутую

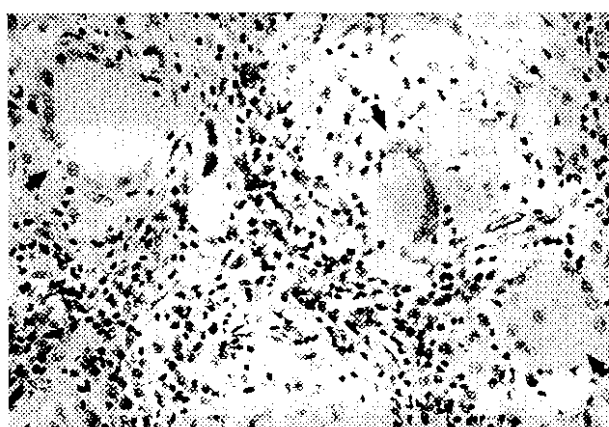


Рис. 12. Саркоидоз (гистологический срез лимфоузла, об. х20). Скопление клеток Пирогова-Лангханса (указаны стрелками).

структуру - сосуд, да еще с эритроцитами внутри. Когда же срез проходит поперек сосуда и его увидеть не удастся, присутствие крупных клеток может озадачивать исследователя. Иногда эндотелиальные клетки реактивно изменяются, становясь очень большими. Правда, их форма остается правильной - овальной, хроматин остается структурным без признаков уродливой конденсации - клетки эти имеют очень светлое ядро, нуклеолы мелкие, правильные, темные. Описываемые клетки в цитологическом препарате нам не известны.

«Инстинкт дома» в опухолях лимфатической системы. Принципиальное различие лимфатических узлов в разных областях тела человека проявляется в опухолевом росте: одни группы лимфоузлов первично поражаются часто, другие - крайне редко. Есть зоны расположения лимфатических узлов (кубитальные, поясничные), где даже при тотальной генерализации лимфатической опухоли метастазы обнаруживаются крайне редко. Гистологический рисунок лимфатических узлов шеи, брыжейки, паховой области весьма различен. В этих условиях исчезновение какой-либо группы лимфоузлов должно было бы приводить к локальной патологии, но этого не происходит. Облучение в дозе нескольких тысяч рад отдельных групп лимфатических узлов, например, при лимфогранулематозе, не приводит к заметным отклонениям общего или локального иммунитета. Вместе с тем поведение лимфатических опухолей разных зон резко отличается не только клиническими особенностями, но и ответом на терапию, своими программами лечения, прогнозом.

Приведенные данные отражают своеобразный инстинкт дома - базовый важнейший признак опухоли, присущий лимфатическим клеткам и обеспечиваемый специальными молекулами адгезии. Без акцента на этом важнейшем феномене лимфатической ткани невозможно строить классификацию лимфом. Следовательно, предлагаемый в REAL классификации лимфом и последней классификации ВОЗ подход к дифференциации опухолей лимфатической системы по принадлежности опухолевых клеток к конкретным образованиям внутри лимфоузла - мантийная зона, центр фолликула, маргинальная зона, синусы - надо принимать на равных условиях с обозначением места первичного появления опухолевого лимфоузла - шея, подчелюстные, миндалины, средостение, мезентериальные, забрюшинные, паховые, лимфатическая ткань желудка, кишечника, легких, бронхов, селезенки и т.п.

Впрочем, потеря инстинкта дома, свойствен-

ная некоторым лимфатическим опухолям как будто бы с самого начала, например при лимфоме из клеток мантийной зоны, или приобретаемая в процессе эволюции опухоли - хронический лимфолейкоз, некоторые лимфосаркомы - должна быть учтена в классифицировании обсуждаемой группы опухолей.

Проблема доброкачественности и злокачественности лимфатических опухолей. Описывая опухоли, необходимо иметь в виду их изменчивость по ходу болезни в соответствии с законами опухолевой прогрессии. Многие зрелоклеточные (морфологически) доброкачественные опухоли системы В-лимфоцитов могут:

а) становиться секретирующими;

б) переходить в разряд злокачественных, превращаясь в лимфосаркому или давая картину острого лимфобластного лейкоза (очень редко);

в) заселять костный мозг, равно как и выбрасывать опухолевые клетки в кровь, что будет внешне соответствовать картине хронического лимфолейкоза.

Морфологический анализ опухоли не может предсказать скорость течения зрелоклеточных доброкачественных лимфатических опухолей, их чувствительность к цитостатической терапии, их склонность подавлять иммунитет, давать аутоиммунные, прежде всего цитолитические осложнения, вызывать рецидивирующие инфекционные процессы.

Вместе с тем переход доброкачественной лимфатической опухоли в злокачественную клинически и морфологически достаточно очерчен и заключается в появлении признаков опухолевой прогрессии, т.е. в качественном изменении всей картины болезни. Этот переход проявляется в следующем:

- в клеточном составе - появление многих процентов клеток с бластной или волокнистой или глыбчатой структурой хроматина ядер, появление резкого анизоцитоза, разновеликости ядер, их атипизм, утрата круглой или овальной формы, появление фестончатости краев ядра и цитоплазмы - полиморфизм;
- характерные изменения ядрышек - увеличение их числа (от 2-3 до 6), изменение формы (разновеликие, в виде песочных часов, угловатые) и цвета (от синего до фиолетового);
- при секретирующих опухолях - иногда прекращение секреции;
- клинически - развитие синдрома сдавления венозных стволов или блокады лимфооттока, появление новых и очень плотных очагов роста опухоли, нейрорлейкемии, нарастающее угнетение (не цитолиз!) нормального кроветворения;

- при кариологическом исследовании - выявление субклонов.

Главным признаком злокачественности опухолевого роста является повышенная мутабельность клеток. Если в нормальной ткани смерть мутировавших клеток связана с апоптозом, как и в доброкачественной опухоли, состоящей из клеток мутантного клона, новые мутации в потомстве которого гибнут путем апоптоза, то в злокачественной опухоли новые мутации оказываются сохраненными в потомстве. Сохранение опухолевых элементов с новыми мутациями связано с утратой способности этих клеток к апоптозу, что, в свою очередь, обусловлено мутациями гена p53 (или иных аналогичных по своей функции генов), которые в нормальной ткани и в клетках доброкачественной опухоли "ведут" апоптозом, в том числе и мутировавших элементов. А если в опухолевой ткани будут сохраняться мутировавшие клетки, начнется их накопление и отбор наиболее автономных элементов (субклонов). Появление субклонов сопровождается развитием устойчивости к ранее эффективной терапии и способности к имплантации злокачественных клеток в ранее недоступные для них ткани. При этом в разных тканях могут оказаться морфологически различные клетки опухоли, поскольку мутации ведут не только к функциональной, но и к морфологической изменчивости клеток.

Доброкачественные опухоли лимфатической системы характеризуются отсутствием признаков опухолевой прогрессии, а именно:

- морфологической зрелостью клеток и их однообразием, отсутствием атипизма и полиморфизма;
- стабильностью клинической картины, которая характеризуется постепенным ростом лимфоузлов без развития синдрома сдавления селезенки или других очагов первичного поражения и нарастанием лимфоцитоза;
- отсутствием субклонов при кариологическом анализе (или стабильным их существованием, если определяются два субклона).

В процессе опухолевой прогрессии может изменяться иммунофенотип доброкачественных лимфатических опухолей. Так, при прогрессии фолликулярной лимфомы опухолевые клетки иногда перестают экспрессировать антиген CD10. Вместо него может появиться антиген CD23, характерный для хронического лимфолейкоза. Иммунофенотипирование позволяет также выявить нарастание пролиферативной активности опухоли (увеличивается количество Ki-67 или PCNA-позитивных клеток) или гиперэкспрессию белка p53, что отражает мутацию соответствующего гена.

Подводя итоги обсуждаемой проблеме, важно подчеркнуть, что никогда опухоль злокачественная не трансформируется в доброкачественную. Миелома не может стать хроническим лимфолейкозом, равно как не может произойти и обратного. Соответственно одним из критериев нозологичности описываемых опухолей является невозможность перехода одной в другую.

Границы достоверности методов, используемых в диагностике опухолей лимфатической системы. Поскольку опухоль представляет собой накопление в организме потомства мутировавшей клетки, которая обладает иным набором генов, это новое качество не проявляется каким-то одним признаком. В соответствии с этим, диагностика опухоли практически никогда не опирается на один ее признак. Кроме того, в процессе роста опухоль меняет свойства, меняется и внешний вид клеток, их поведение.

Гистологический анализ биопсированного участка опухоли лимфатической системы может обнаружить нарушение структуры органа (лимфоузла, селезенки, костного мозга и т. п.) или разрастание лимфатических клеток в не свойственных им местах (скопления лимфоидных или саркомных клеток в печени, легких и т. п.). При большом увеличении можно увидеть, что клетки опухолевых скоплений имеют светлые ядра с темными нуклеолами, что ядра (цитоплазму в гистологическом препарате часто различить не удастся) имеют неодинаковые размеры и форму (обычная картина при лимфосаркомах) или ядра с нуклеолами у всех клеток относительно одинаковые (зрелоклеточные опухоли). Клетки могут равномерно замещать ткань лимфоузла (или другого органа) - диффузный рост, или образовывать скопления - нодулярный рост, или проникать между остатками нормальной ткани своеобразными тяжами - интерстициальный рост. Может быть и смешанный рост: очагово-интерстициальный или диффузно-интерстициальный.

Но иногда, особенно на начальных этапах, опухоль может сохранять видимость нормальных фолликулов, располагаясь внутри них (центрофолликулярные лимфомы). Подобные особенности опухолевого роста находятся на границе достоверности гистологического метода исследования. В этих ситуациях патогистолог, как правило, опухоли не видит, а несколько нарушенный вид узла трактует как реактивный. Следует также подчеркнуть, что опухолевый рост может сопровождаться выраженными реактивными изменениями: синусовый гистиоцитоз или просто обилие макрофагов, нейтрофилов, плазматических клеток - обычное явление при саркомах и лимфогрануле-

матозе. Если в этом случае не будет цитологического анализа отпечатка биопсированного узла, если врач не придаст должного значения не укладывающейся в реактивную природу клинической картине - беда: диагноз не поставлен, шансы на своевременную успешную терапию упущены.

Цитологический анализ отпечатка биопсированного лимфоузла (селезенки, печени и т.п.) или пунктата опухоли дает ясное представление о составляющих ее ткань клетках. При саркомах они имеют бластную структуру ядра, или волокнистую, или гранулярную, или почти гомогенную, как у лимфоцита. Но в любом из описанных вариантов отмечается важнейший признак злокачественной опухоли: атипизм клеток, их полиморфизм - разнообразие форм и размеров ядра и цитоплазмы. Частое явление - в мазке много обрывков цитоплазмы - цитоплазмозия. Особое место в оценке злокачественности занимают ядрышки, о чем сказано выше. Нередко имеет место вакуолизация цитоплазмы и ядер саркомных клеток.

При зрелоклеточных лимфатических опухолях клетки обычно мало отличаются от нормальных и друг от друга. Именно здесь заканчивается область достоверности цитологического выявления опухоли. Кроме того, следует иметь в виду, что многие, особенно крупные, опухолевые клетки разрушаются при приготовлении мазка. В связи с этим, в мазке могут быть редки клетки Березовско-Штернберга, лакунарные клетки, т.е. те элементы, которые определяют диагностику лимфогранулематоза в гистологическом препарате. Иногда по непонятным причинам разрушаются и крупные саркомные, и крупные бластные клетки острого лейкоза. В таких случаях в мазке видно много больших полуразрушенных клеточных (ядерных) теней, в некоторых из которых хорошо сохранены ядрышки, часто - уродливые.

Естественно, никаких сведений о характере роста опухоли - нодулярный, диффузный и т.п. - цитологический препарат дать не может. Вместе с тем именно цитологический метод позволяет увидеть отчетливые клеточные различия в случае перерождения доброкачественной опухоли в злокачественную, что бывает крайне важно, прежде всего при лимфоцитоммах. В этих случаях саркомная трансформация происходит в каком-то одном узле и оттуда саркома метастазирует в регионарные узлы. Эта саркома хорошо лечится по обычным программам химиотерапии, но требует дополнительного локального облучения очагов саркомного роста. Большинство случаев зрелоклеточных лимфатических опухолей сопровождается лимфатическим лейкоцитозом (но не всегда!). Однако и часть лимфосарком может сопровождаться зре-

локлеточным лимфоцитозом (!) в крови и костном мозге.

Иммунофенотипирование лимфатических опухолей, равно как выявление гиперпродукции белков, специфичных для данной опухоли (например, циклин-D1 - при лимфоме из клеток мантийной зоны, BCL-2 - при centrofollicularной лимфоме), принципиально изменило набор признаков разделения лимфатических опухолей и позволило обнаружить ранее неизвестные формы. Так, благодаря своей высокой специфичности для лимфомы мантийной зоны, экспрессия циклина-D1 по своему диагностическому значению может быть приравнена к обнаружению Ph-хромосомы у больного с неясной миелопролиферацией. Вместе с тем исходный иммунофенотип лимфатической опухоли может сохраняться на всем протяжении болезни - и когда доброкачественная опухоль трансформируется в саркому. Следовательно, само по себе иммунофенотипирование и определение молекулярной продукции опухоли не достаточны для полноценного суждения о нозологичности и стадии опухолевого роста.

Все приведенные данные заставляют сделать один непреложный вывод: только сопоставление клинической картины с гистологической и цитологической позволяет избежать (да и то, к сожалению, не во всех случаях!) ошибок в диагностике лимфатических опухолей. Все буквы, полученные из клинического, гистологического и цитологического алфавита, с добавлениями из кариологического и иммунофенотипического резерва должны лечь в том порядке, который образует название болезни - нозологической формы.

Конечно, для врача, довольствующегося расхожим термином «злокачественная лимфома», описанное море проблем - по колено. Но в таком случае за все ответит больной своей загубленной жизнью.

Классификация опухолей лимфатической системы

Классификации лимфатических опухолей в нашей стране, опирающиеся на морфологию и место возникновения первичного очага, клинические особенности, даны в монографиях Н.М. Шустрова и Х.Х. Владоса (1927), М.И. Аринкина (1928), Е.И. Фрейфельд (1947), И.А. Кассирского и Г.А. Алексеева (1948, 1971).

Начало сугубо гистологических классификаций лимфатических опухолей относится к публикации в 1938 г. работы Robb-Smith, сопоставлявшего опухолевый рост с нормальной анатомией лимфоузла. По мнению автора, источником опухолевого роста служат клетки фолликулов, синусов и

мозгового вещества лимфоузлов. В США первую гистологическую классификацию опубликовали в 1942 г. Gall и Mallory. По гистологическим признакам были выделены лимфома Ходжкина, саркома Ходжкина, фолликулярная, лимфоцитарная, лимфобластная лимфомы и два типа ретикуло- или крупноклеточных сарком.

В 1956 г. Rappaport предложил гистологическую классификацию лимфом, сменившую классификацию Gall и Mallory. Из всех признаков, характеризующих лимфатическую опухоль, автор выделил характер роста (диффузный или нодулярный) и размер клеток в гистологическом препарате. Мелкие клетки автор отнес к лимфоцитам, а крупные - к гистиоцитам. Размеры опухолевых клеток явились основанием для выделения гистиоцитарных сарком.

В 1974 г. K. Lennert и соавт. опубликовали первое издание Кильской классификации (гистологической) лимфом, сменившей в Европе классификацию Robb-Smith. Основное внимание они уделили клеточному составу опухоли. Характер роста в гистологическом препарате (диффузный или нодулярный) имел второстепенное значение, первичная локализация опухоли не учитывалась; авторы попытались построить классификацию на соотношении опухолевых клеток с их предположительными тканевыми аналогами. С этой целью в нормальных и реактивных лимфоузлах авторы выделили центроциты, центробласты, иммунобласты, плазмциты. Затем был детально проанализирован клеточный состав лимфатических опухолей. Лимфомы, субстрат которых в гистологическом препарате был представлен центроцитами, назвали центроцитарными, иммунобластами - иммунобластными, плазмцитами - плазмцитарными и т.д. Таким образом, утверждалось, что источниками опухолевого роста в В-клеточном ряду являются соответственно центроциты, центробласты, иммунобласты, плазмциты. Выделять Т-клеточные лимфомы таким способом оказалось невозможно, так как для опухолевых Т-клеток аналогов в реактивных лимфоузлах найдено не было. В соответствии с этим, авторы предложили распознавать Т-клеточные опухоли с помощью морфологически различимых проявлений цитокиновой активности опухоли, а именно скоплений эпителиоидных клеток (лимфоэпителиоидная лимфома или лимфома Леннерта), гиперплазии фолликулярных дендритных клеток (ангиоиммуннобластная лимфоаденопатия с диспротеинемией) и др. Опухоли, представленные "-бластами" (лимфобластами, центробластами и т.д.), Lennert и соавт. отнесли к лимфомам "высокой степени злокачественности", а опухоли, представленные "-ци-

тами" (лимфоцитами, центроцитами и т.д.) - к лимфомам "низкой степени злокачественности". В 1988 г. авторы ввели отдельную классификацию В- и Т-клеточных лимфом, а опухоли из клеток антигеннезависимых стадий дифференцировки (иммунологически незрелых клеток-предшественниц) выделили в группу В- и Т-лимфобластных лимфом. Авторы полагали, что для диагностики большинства В- и Т-клеточных лимфом вполне достаточно детального анализа гистологической картины опухоли и минимальной клинической информации (обычно возраста больного и анатомической локализации биопсированного лимфоузла). Иммунофенотипирование было рекомендовано только при лимфобластных, иммунобластных и Ki-1/CD30+ анаплазированных крупноклеточных лимфомах, морфология которых не позволяет судить о В- или Т-клеточном происхождении опухоли. Авторы отмечали возможность трансформации лимфом "низкой степени злокачественности" в лимфомы "высокой степени злокачественности" (центроцитарно-центробластной в центробластную и др.).

К середине 70-х годов в США и странах Европы было разработано уже шесть гистологических классификаций лимфом с различной номенклатурой и разными критериями диагностики. В попытке выделить лучшую Национальный Институт Рака США провел в 1979-1982 гг. проспективное исследование, которое показало низкую надежность всех предлагавшихся критериев диагностики. Так, при наличии минимальной клинической информации (как правило, возраста, пола и анатомической локализации биопсированного лимфоузла) вероятность совпадения гистологического заключения при пересмотре препаратов одним патоморфологом составила 3-93%, а разными - 21-65%. Учитывая эти результаты, Национальный Институт Рака США предложил так называемую Рабочую Формулировку, единственная цель которой заключалась в согласовании существующих классификаций. Однако вскоре она приобрела самостоятельное значение и стала использоваться в качестве новой классификации.

Как и Rappaport, авторы Рабочей Формулировки основное значение придают характеру роста опухоли (диффузный или нодулярный) и размеру клеток. Отличия сводятся к разделению гистиоцитарных лимфом на крупноклеточную и иммунобластную и к выделению лимфом из мелких и крупных клеток с расщепленными ядрами, заимствованному из классификации Lukes и Collins. В стремлении адаптировать Рабочую Формулировку к потребностям клиники, было введено понятие прогностической группы. По мнению авторов,

опухоли, объединенные в одну прогностическую группу, обладают одинаковой или близкой клинической агрессивностью, синонимом которой в Рабочей Формулировке выступает "степень злокачественности". Она определялась выживаемостью больных на фоне лечения, т.е. клинически. Цитологическая картина опухолей не учитывалась.

В 1985 г. А.И. Воробьев и М.Д. Бриллиант [4] опубликовали классификацию гемобластозов в виде перечня нозологических форм. Известно, что в практической деятельности часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда ни один из выявленных симптомов не является специфичным ни для одного заболевания, и только анализ и синтез жалоб, анамнеза, данных осмотра и лабораторного исследования позволяют установить диагноз. В качестве примера можно привести диагностику по совокупности признаков при синдроме "круглой тени" в легких, артралгическом синдроме и т.д. Такой же подход к диагностике гемобластозов, предложенный в 1982 г. А. И. Воробьевым и М. Д. Бриллиант [6], избавил авторов от необходимости классифицировать опухоли лимфатической системы по отдельным, искусственно выделенным признакам. Придерживаясь традиционного деления гемобластозов на лейкоэмические (с поражением костного мозга) и нелейкемические (без поражения или с незначительным очаговым поражением костного мозга), авторы разделили лимфатические опухоли на четыре большие группы: острые лимфобластные лейкозы, хронические лимфолейкозы, лимфоцитомы и лимфосаркомы. Нелейкемические гемобластозы, субстрат которых в цитологическом препарате - отпечатке лимфоузла, селезенки - был представлен лимфоцитами (или лимфоцитами и пролимфоцитами), авторы отнесли к лимфоцитомам, а лимфобластами (или лимфобластами и пролимфоцитами) - к лимфосаркомам. Основанием для выделения нозологических форм была признана терапевтическая целесообразность (отсутствие лечения или сдерживающая терапия при лимфоцитоме и хронических лейкозах и агрессивная терапия - при лимфосаркомах и острых лейкозах). Такой подход способствовал внедрению в гематологию принятой в онкологии терапевтической тактики (отсутствие лечения или минимальное вмешательство при доброкачественных опухолях и эрадикация опухолей злокачественных). Были даны и объективные признаки разделения опухолей на доброкачественные и злокачественные.

Особую роль А.И. Воробьев и М.Д. Бриллиант отделили первичной локализации процесса, как это было принято в предыдущих советских классифи-

кациях - Н.М. Шустрова и Х.Х. Владоса, И.А. Кассирского и Г.А. Алексеева. Так, все нозологические формы перечислены с указанием органа - источника опухоли. Строгое топическое подразделение лимфатических опухолей авторы обусловили необходимостью учитывать тропизм лимфоцитов к определенным органам и тканям - "инстинкт дома". Еще на примере нейролейкемии авторы показали, что метастазирование отражает не только способность к переносу - этим свойством обладают и нормальные стволовые кроветворные клетки, но прежде всего способность к имплантации в конкретной ткани, органе. Такая приобретаемая способность к росту в конкретных органах и тканях очень часто оказывается связанной и с клиническими проявлениями болезни, и с ответом на ту или иную терапию. Например, лимфосаркомы желудка, средостения, головного мозга, в отличие от таких же опухолей лимфоузлов, плоточных миндалин, более склонны к прорастанию, чем к отдаленному метастазированию. Вместе с тем каждая из этих опухолей лечится по своему специфическому протоколу.

Ввиду того, что анализ цитоморфологии в гистологическом препарате неполон и чреват ошибками, клеточный состав опухоли описывается и в гистологических, и в цитологических препаратах. В классификации приводится гисто- и цитологический спектр нозологических форм, отражается изменчивость лимфатических опухолей в процессе прогрессии (трансформация лимфоцитом в лимфосаркомы, а опухолей с нодулярным типом роста - в диффузные). Такой подход позволил ввести в классификацию гемобластозов представление об опухолевой прогрессии. Авторы учитывали иммунофенотип (В- или Т-клеточный), ответ на терапию и особенности течения лимфатических опухолей у больных разного возраста и разной этнической принадлежности.

Успехи молекулярной биологии и цитогенетики последних лет позволили расшифровать патогенез некоторых лимфатических опухолей и выделить ряд ранее неизвестных нозологических форм, что стимулировало разработку новых классификаций. В 1994 г. Harris и соавт. предложили REAL классификацию лимфом, которая так же, как и классификация А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант, представляет собой перечень нозологических форм. Наряду с хроническими лимфолейкозами и острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами Harris и соавт. включили в классификацию лимфогранулематоз. В ряде случаев учитывается первичная органная локализация опухоли. По мнению авторов, морфология лимфом в гистологическом препарате, дополненная клиническими

данными, результатами иммунофенотипирования и цитогенетического (а в ряде случаев и молекулярно-генетического) анализа, позволяет более или менее надежно распознавать отдельные нозологические формы. Признав, что перечисленные характеристики опухоли варьируют в пределах одной нозологической формы, авторы отказались от деления лимфом по степеням злокачественности. Вместо этого было введено понятие *“клинической агрессивности”*. Клиническая агрессивность определялась продолжительностью жизни больных без лечения. Были выделены лимфомы с благоприятным (продолжительность жизни больных независимо от лечения измеряется годами), неблагоприятным (продолжительность жизни без лечения составляет несколько месяцев) и с крайне неблагоприятным прогнозом (продолжительность жизни без лечения измеряется неделями).

Вместе с тем оказались потерянными некоторые из форм. В-клеточный лейкоз/лимфома поглотил все формы хронического лимфолейкоза (опухолевую, селезеночную, абдоминальную, костномозговую и др.). Мальтомы/лимфомы маргинальной зоны объединили все зрелоклеточные опухоли (лимфоцитомы) дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (глоточных миндалин, миндалины корня языка, желудка, прямой кишки, легких и бронхов). В группе В-крупноклеточных лимфом нет упоминания их первичной органной локализации. Т-клеточная лимфома кожи стала объединять клинически, да и гистологически разные опухоли (грибовидный микоз и болезнь Сезари). Среди Т-клеточных лимфом не упоминается рефрактерная к стандартной (СНОР) химио- и лучевой терапии, не склонная к метастазированию глубокая саркома кожи из очень крупных неправильной формы клеток. Остается в несколько подвешенном состоянии цитологически и иммунофенотипически неопределенная, клинически не очень ясная ангиоиммуннобластная лимфома (лимфаденит?). Объединив “центробластные”, “иммунобластные” и “В-крупноклеточные Ki-1(CD30+) анаплазированные” лимфомы (Кильская классификация) в “крупноклеточные”, авторы, по сути, вернулись к положениям Рабочей Формулировки и классификации Раппарорт. Среди В-крупноклеточных оказалась и первичная В-клеточная лимфосаркома средостения. Ряд особенностей позволяют считать эту опухоль отдельной нозологической формой.

Особого разговора заслуживают так называемые “крупноклеточные анаплазированные Ki-1(CD30+) лимфомы”, впервые появившиеся в Кильской классификации лимфом. Термин “анал-

лазированные” призван подчеркнуть, что опухоль представлена клетками, степень морфологического атипизма которых столь велика, что дифференцировать ее от других опухолей только по гистологическим признакам можно не всегда. Дифференциальный диагноз с метастазами рака затруднен из-за склонности опухоли к очаговому росту и прорастанию синусов лимфоузлов и селезенки, а присутствие в ней CD30-позитивных клеток, похожих на клетки Березовского-Штернберга, может привести к ошибочной диагностике лимфогранулематоза. Развитие крупноклеточных анаплазированных Ki-1(CD30+) лимфом описано у больных в исходе фолликулярных лимфом, лимфогранулематоза, грибовидного микоза и некоторых других лимфатических опухолей, безотносительно к их исходной органной локализации. Вместе с тем экспрессия антигена CD30 возможна и при реактивном лимфадените, а в анаплазированных Ki-1(CD30+) лимфомах найдена транслокация t(2;5)(p23;35), выявляемая и у больных лимфогранулематозом. Приведенный пример свидетельствует об огромном расхождении разных исследователей в понимании и обозначениях лимфатических опухолей. Ничего подобного не происходило ни с одной группой опухолей, сохранявших на протяжении десятилетий свои традиционные названия и определения, иногда отпочковывавших новые нозологические формы под влиянием новых методов исследования: хромосомный, молекулярно-генетический анализ и т. п.

Классификация лимфатических опухолей должна отражать важнейший признак большинства опухолей - первичное расположение опухоли, а также морфологию составляющих ее клеток в цитологическом (бласты, пролимфоциты, лимфоциты, особенности строения ядра и цитоплазмы, наличие и характер зернистости) и гистологическом препарате, морфологию ткани, признаки принадлежности клеток к тому или иному участку лимфатического узла, зоне лимфатической ткани. Кроме того, при характеристике опухоли должны учитываться:

- факт секреции иммуноглобулина,
- иммунофенотип лимфатических клеток,
- цитогенетические и молекулярные маркеры (циклин-D1, транслокация t(11;14) - при лимфоме мантийной зоны, гиперпродукция белка Bcl-2, транслокация t(14;18) - при фолликулярной лимфоме и др.).

С публикацией классификации опухолей системы крови ВОЗ 2001 г., в частности, и опухолей лимфатической системы, положение коренным образом изменилось. В этой классификации в значительной мере использованы только что пере-

численные принципы. Правда, еще остается традиционный дефект: очень лаконичное описание цитологических особенностей, отсутствие акцента на месте первичного роста опухоли. Приводим здесь весь перечень опухолей лимфатической системы ВОЗ 2001 г., где даны нозологические формы. Этот перечень принципиально совпадает с нашей классификацией (2000 г.) [4, 8], отлича-

ясь по ряду форм и названий (табл. 1). В нашей классификации больше нозологических форм, как за счет выделения опухолей по топическому признаку, так и за счет описания малоизвестных редких форм. Вместе с тем надо подчеркнуть, что в классификации ВОЗ, в ее текстовом описательном разделе, так или иначе многие из выделяемых нами форм присутствуют.

Таблица 1

Сравнение классификации опухолей лимфатической системы ВОЗ (2001 г.) и А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (1985-2000 гг.)

Классификация ВОЗ	Классификация А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант
1	2
В-клеточные опухоли из предшественников В-лимфобластный лейкоз из предшественников В-лимфобластная лимфома из предшественников	В-клеточные опухоли из предшественников В-лимфобластный лейкоз из предшественников В-лимфобластная лимфосаркома из предшественников
Зрелоклеточные В-клеточные опухоли	Зрелоклеточные В-клеточные опухоли
Хронический лимфолейкоз	Хронический лимфолейкоз
-	Формы: доброкачественная, прогрессирующая, селезеночная, опухолевая, абдоминальная, костномозговая
Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома	Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
Лимфоплазмочитарная лимфома	Лимфоплазмочитарный лейкоз
Селезеночная лимфома маргинальной зоны	Лимфоцитома селезенки
Волосатоклеточный лейкоз	Волосатоклеточный лейкоз
Плазмочелочная миелома	Миеломная болезнь
Моноклональная гаммапатия неясного генеза	Моноклональная гаммапатия
Солитарная плазмочитома кости	Солитарная плазмочитома кости
Внекостная плазмочитома	Внекостная плазмочитома
Первичный амилоидоз	Первичный амилоидоз
Болезнь тяжелых цепей	Болезнь тяжелых цепей
Экстранодальные В-клеточные лимфомы маргинальной зоны мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ-лимфома)	Экстранодальные В-клеточные лимфоцитомы
-	-
-	Желудка, кишечника, легких, склер глазного яблока, конъюнктивы, щитовидной железы, кожи
Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	В-клеточная лимфоцитома лимфатических узлов
-	Небных миндалин
-	Язычной миндалины
Фолликулярная лимфома	Фолликулярная лимфома
	Градации
	Макрофолликулярная лимфома Брилля-Симмерса
Лимфома из клеток мантии	Лимфома из клеток мантии
	Первичные В-клеточные лимфосаркомы*
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	Диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфосаркомы: Лимфатических узлов, небных миндалин, миндалины корня языка, мезентериальных лимфатических узлов Селезенки, желудка, мышцы сердца, щитовидной железы, конъюнктивы, яичка

Продолжение табл. 1

1	2
Медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома	Медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфосаркома
Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома	Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома
Первичная лимфома с поражением полостей	Первичная лимфома с поражением полостей
Лимфома/лейкоз Беркитта	Лимфосаркома*/лейкоз Беркитта
В-клеточная пролиферация с возможностью опухолевой трансформации Лимфоматоидный гранулематоз Посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения полиморфные	В-клеточная пролиферация с возможностью опухолевой трансформации Лимфоматоидный гранулематоз Посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения полиморфные
Т-лимфомы/лейкозы из предшественников Т-клеток (ранние Т-клеточные опухоли) Острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток Бифенотипический острый лейкоз	Т-лимфомы/лейкозы из предшественников Т-клеток (ранние Т-клеточные опухоли или неопределенный тип) Острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток Бифенотипический острый лейкоз Т-лимфобластная лимфосаркома тимуса и лимфатических узлов переднего средостения
Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные опухоли	Т-клеточные и НК-клеточные опухоли с периферическим (посттимическим) фенотипом
Т-клеточные и НК-клеточные лейкозы/диссеминированные лимфомы Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых Агрессивный НК-клеточный лейкоз	Т-клеточные и НК-клеточные лейкозы/диссеминированные лимфомы Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых Агрессивный НК-клеточный лейкоз
Экстранодальные лимфомы Экстранодальная НК/Т-лимфома, назальный тип Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома Энтеропатический тип Т-клеточной лимфомы Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома - -	Экстранодальные лимфомы Экстранодальная НК/Т-лимфома, назальный тип Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома Энтеропатический тип Т-клеточной лимфомы Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома Т-клеточный лейкоз с апластическим синдромом Т-клеточный лейкоз с синдромом ПККА
Экстранодальные кожные лимфомы Грибовидный микоз Синдром Сезари Первичная кожная анаплазированная крупноклеточная лимфома Лимфоматоидный папулез	Экстранодальные кожные лимфомы Грибовидный микоз Синдром Сезари Первичная кожная анаплазированная крупноклеточная лимфома Лимфоматоидный папулез
Опухоль неопределенной линии и стадии дифференцировки Бластная НК-клеточная лимфома	Лимфосаркома неопределенной линии и стадии дифференцировки Бластная НК-клеточная лимфома
Периферические Т-клеточные нодальные лимфомы Периферическая Т-клеточная лимфома, далее неуточненная Анаплазированная крупноклеточная лимфома Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома -	Периферические Т-клеточные нодальные лимфосаркомы* Периферическая Т-клеточная лимфосаркома, далее неуточненная Анаплазированная крупноклеточная лимфосаркома Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфосаркома Т-клеточная лимфосаркома с поражением переднего средостения Псевдолимфомы кожи

Примечание. *В тех случаях, когда речь идет о морфологических признаках атипизма и полиморфизма опухолевых клеток, в нашей классификации используется термин не лимфома, а лимфосаркома.

Общие принципы лечения опухолей лимфатической системы

Несмотря на достижения биологии и фармакологии, появление эффективных программ химиотерапии, врач, приступая к лечению больного опухолью лимфатической системы, вынужден решать уравнение со многими неизвестными. Одна из причин заключается в плохо изученных возрастных, расовых и половых различиях при этом формально одинаковом диагнозе. Другая не менее важная причина - многообразие генетических нарушений, определяющих развитие и опухолевую прогрессию гемобластозов: многие из этих нарушений до сих пор неизвестны, в то время как известные не всегда определяют результат лечения. Вследствие этого ни одна, даже самая эффективная по статистическим данным, программа терапии не может гарантировать успех в каждом конкретном случае.

При выборе программы химиотерапии опухолей лимфатической системы врачи традиционно руководствуются факторами прогноза, например, стадией заболевания по классификации Энн-Арбор. Число выделяемых прогностических факторов неуклонно увеличивается, в современных прогностических моделях их перечень включает уже не только клинические, но и биохимические данные. Авторы этих работ исходят из предположения, что в отсутствие факторов неблагоприятного прогноза достичь излечения можно с помощью обычной химиотерапии, а при наличии таковых - путем интенсивной полихимиотерапии: высокодозной или мегадозной (миелоаблативной) с трансплантацией стволовых клеток.

Действительно, интенсивная полихимиотерапия позволяет излечивать некоторые опухоли лимфатической системы, исход которых в недавнем прошлом представлялся фатальным. В то же время другие опухоли лимфатической системы даже после ТКМ либо часто рецидивируют, либо ее проведение сопряжено с неприемлемо высоким риском смертельных осложнений. В этих случаях рациональное использование монохимиотерапии, спленэктомии и локального облучения часто обеспечивает больным многолетнее удовлетворительное самочувствие и работоспособность.

Принцип терапевтической целесообразности. На первый взгляд различия между классификацией опухолей лимфатической системы А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант и новой классификацией гемобластозов ВОЗ минимальны, сводятся лишь к тому, что в первую включено больше нозологических форм, а авторы следуют принятому в онкологии топическому принципу диагностики [8, 34]. Однако поскольку перечень опухолей

в правой колонке табл. 1 представляет собой выборку из общего списка, принципиальные различия между ними становятся незаметными. Эти различия состоят в разной иерархии. Так, в соответствии с рекомендациями ВОЗ главным классифицирующим признаком опухолей лимфатической системы является иммунофенотип: все выделенные формы подразделяются на две основные группы - В- и Т(НК)-клеточные. И те, и другие, в свою очередь, разделены на опухоли, экспрессирующие маркеры лимфоцитов антигензависимых и антигеннезависимых стадий дифференцировки. В то же время в классификации А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант доминирующим признаком является степень морфологической зрелости опухолевого субстрата, а иммунофенотипу отведена подчиненная роль. При таком подходе перечисленные в ней новообразования распадаются на три основные группы:

1. Первичные лимфосаркомы или злокачественные опухоли лимфатической системы, развившиеся *de novo*.
2. Зрелоклеточные опухоли лимфатической системы (хронические лейкозы, лимфомы и лимфоцитомы на доброкачественной стадии).
3. Вторичные лимфосаркомы - злокачественные опухоли, развившиеся в результате трансформации (саркоматизации) того или иного зрелоклеточного новообразования лимфатической системы.

Возникает вопрос, какова практическая ценность такого разделения, если больной может умереть от осложнений неизлечимой доброкачественной опухоли и выздороветь, будучи болен лимфосаркомой или острым лейкозом? Для ответа на него необходимо отдельно для каждой группы проанализировать цели терапии и пути их достижения.

Поскольку лимфосаркома - опухоль злокачественная, то она состоит из неопределенного количества субклонов. Надеяться на успех лечения можно лишь в том случае, если будут уничтожены все субклоны. А каждый из них может быть чувствителен к какому-то "своему" цитостатическому препарату. Поэтому злокачественные опухоли требуют полихимиотерапевтического лечения [3].

Ретроспективный анализ показывает, что увеличение продолжительности жизни при первичных лимфосаркомах обусловлено прежде всего интенсификацией цитостатической терапии. Так, по данным литературы 70-х гг. при использовании циклофосфана и винкристина и тех же препаратов в сочетании с преднизолоном (программа COP) полной ремиссии достигали соответствен-

но 17 и 43% больных [40]. Добавление антрациклинов (программа CHOP) увеличило этот показатель до 67-83% [20]. Последующий прогресс обусловлен дальнейшей интенсификацией химиотерапии наряду с использованием дифференцированного подхода. К достижениям последних лет можно отнести внедрение трансплантации при химиочувствительных рецидивах лимфосарком и разных модификаций программы BFM в лечении лимфосарком детей [52, 58, 63].

В то же время при большинстве зрелоклеточных опухолей лимфатической системы какая-либо связь между интенсивностью цитостатического воздействия и продолжительностью жизни отсутствует. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных контролируемых исследований, показавших, что ни монотерапия, ни полихимиотерапия общую выживаемость больных этой группы не увеличивают [33, 44, 53]. Более того, стремление максимально уменьшить массу опухоли часто оборачивается ростом количества осложнений, существенно повышающих риск фатального исхода [16]. Исключение составляет волосатоклеточный лейкоз, на доброкачественной стадии которого INF α и кладрибин позволяют достигать длительных полных ремиссий. Тем самым устраняется основная причина осложнений этой опухоли - цитопения [17]. Следовательно, благоприятный прогноз большинства зрелоклеточных новообразований лимфатической системы обусловлен не столько цитостатической терапией, сколько биологическими особенностями самой опухоли - ее доброкачественной природой, т.е. продолжительным течением без признаков опухолевой прогрессии [4, 5].

При доброкачественных (моноклоновых) новообразованиях лимфатической системы, не склонных к повышенной мутабельности - хронических лимфолейкозах, фолликулярных лимфомах с вовлечением многих групп лимфоузлов и костного мозга - выбор в настоящее время ограничен выжидательной тактикой и сдерживающей терапией, направленной на ограничение массы опухоли. Так, у больных с прогрессирующей формой хронического лимфолейкоза наилучшим способом контроля за лейкоцитозом до сих пор остается пролонгированная терапия хлорбутином [7, 38]. Явления гиперспленизма или дискомфорт, причиняемый увеличенной селезенкой, устраняются спленэктомией. До появления INF α и производных пуринов эту операцию широко применяли при волосатоклеточном лейкозе. Сейчас она остается методом выбора в лечении больных лимфоцитомой селезенки и селезеночной формой хронического лимфолейкоза [4, 6]. В случаях, когда рост

зрелоклеточной опухоли ограничен преимущественно одним органом или участком ткани, наилучшие результаты дают хирургические методы и облучение, позволяющие в ряде случаев добиваться полных ремиссий.

Клиническая практика и данные литературы свидетельствуют о том, что наиболее неблагоприятным остается прогноз у больных трансформированными зрелоклеточными опухолями лимфатической системы, т.е. вторичными лимфосаркомами [43, 51]. До некоторой степени улучшить его позволяет дифференцированный подход, базирующийся на оценке клинической ситуации у конкретного больного. Это утверждение требует некоторых пояснений.

Как известно, при лимфомах и лимфоцитомах (например, фолликулярных лимфомах или лимфоцитоме селезенки) в костном мозге часто обнаруживаются опухолевые клетки. Более того, для хронических лейкозов костный мозг служит основным очагом опухолевого роста. Таким образом, многие зрелоклеточные новообразования лимфатической системы уже в момент диагностики являются генерализованными. Клинические наблюдения показывают, что очаги саркомного роста могут некоторое время локализоваться в одной группе лимфоузлов или в одном органе, тогда как в костном мозге и других исходно вовлеченных органах сохраняется зрелоклеточный лимфоцитарный состав [4, 51]. Удаление, а при невозможности хирургического вмешательства - облучение этих очагов, может на многие годы продлить жизнь больного. Если саркоматизация произошла в костном мозге (как, например, при "пролимфоцитарной трансформации" хронического лимфолейкоза) или если очаги саркомного роста располагаются в лимфоузлах нескольких групп и внутренних органах, то единственным способом лечения остается химиотерапия. Однако добиться длительной ремиссии путем монотерапии различными цитостатиками или полихимиотерапии по программам 1-й линии (CHOP, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B, m-BACOD и т.п.) чаще всего не удается. В то же время возможности для более интенсивного лечения в этих случаях, как правило, ограничены (пожилой возраст, сопутствующие заболевания).

Представленные факты говорят о том, что предлагаемое подразделение опухолей лимфатической системы позволяет в полной мере реализовать возможности интенсивных программ полихимиотерапии и новых лекарственных препаратов, а также рационально использовать потенциал лучевой терапии и хирургических методов лечения.

Прогностические факторы. Анализ данных литературы показывает, что если международные дискуссии вокруг преимуществ и недостатков разных гистологических классификаций завершились в 90-х гг. признанием необходимости учитывать совокупность признаков опухолей лимфатической системы, то дебаты вокруг преимуществ и недостатков многочисленных прогностических моделей еще далеки от своего завершения. Характерная особенность последних состоит в полном отрыве представления о прогнозе от нозологии как таковой.

Наибольшее распространение получил так называемый Международный Прогностический Индекс, для разработки которого авторы отобрали 2031 историю болезни [60]. Отбор проводился по критериям классификации Rappaporta, Рабочей Формулировки и Кильской классификации лимфом. По результатам статистического анализа были выделены пять клинических и лабораторных факторов, имевших независимое прогностическое значение:

- активность ЛДГ в сыворотке крови (норма против повышенной),
- возраст (≤ 60 или > 60 лет),
- стадия опухоли по классификации Энн-Арбор (I и II против III и IV),
- тяжесть состояния по 4-балльной шкале (≤ 1 или ≥ 2),
- количество экстранодальных очагов опухолевого поражения (≤ 1 против > 1).

Поскольку прогностическое значение каждого из пяти признаков в ходе статистического анализа оказалось близким, степень риска предлагается оценивать простым суммированием баллов. В зависимости от набранной суммы все больные попадают в одну из 4 групп риска: низкого (0-1 балла), промежуточно-низкого (2 балла), промежуточно-высокого (3 балла) и высокого (4-5 баллов). Считается, что в первых трех группах можно ограничиться стандартным лечением, а в последней необходима интенсивная полихимиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток.

Представленный подход, в соответствии с которым предпочтительная программа лечения определяется гистологическим диагнозом и суммой прогностических факторов, значительно упрощает принятие решения, а в случае неудачи снимает с врача юридическую ответственность.

Однако поскольку анализ возможных причин устойчивости опухоли такая практика не предусматривает, потенциал современного терапевтического арсенала может остаться нереализованным.

Механизмы устойчивости опухолей лимфатической системы. В настоящее время широко распространена точка зрения, в соответствии с которой важнейшим условием улучшения результатов лечения опухолей лимфатической системы является наращивание интенсивности химиотерапии. Один из последних примеров подобного подхода - усиленная программа BEACOPP, широко применяемая у больных "прогностически неблагоприятным лимфогранулематозом". Теоретические предпосылки для замены доказавшей свою эффективность базовой программы BEACOPP на BEACOPP-усиленный выглядят убедительно: чем меньше вероятность полной ремиссии и выше риск рецидива, тем больше должны быть дозы цитостатиков. Однако на практике все оказывается намного сложнее. Так, даже предварительный анализ результатов свидетельствует о том, что усиленный BEACOPP скорее всего разделит судьбу программ химиотерапии лимфосарком II и III поколений (ProMACE-CytaBOM, MACOP-B и т.п.), активно внедрявшихся в начале 80-х гг. Тогда по данным ряда одноцентровых исследований количество полных ремиссий составляло 84-86%, а общая выживаемость за 5-летний срок наблюдения достигала 69% [21, 44]. После завершающего анализа, результаты которого были опубликованы в 1993 г. "золотым стандартом" в лечении лимфосарком признана программа I поколения - CHOP [27]. Не оправдала себя и практика наращивания доз отдельных цитостатиков, например, антрациклинов в программе MACOP-B [49].

О фактическом повторении этой истории с усиленным BEACOPP свидетельствуют результаты кооперированного контролируемого исследования, включавшего 1195 больных генерализованным лимфогранулематозом (III-IV стадии по Классификации Энн-Арбор). Оказалось, что, несмотря на большую частоту полных ремиссий по сравнению с базовой программой (96 и 88% соответственно), общая выживаемость при 5-летнем сроке наблюдения в обеих группах достоверно не различается (91% для усиленного BEACOPP и 88% для базовой программы, $p=0,059$) [24]. Этот парадоксальный на первый взгляд результат объясняется хорошо известным фактом отсутствия линейной зависимости между частотой полных ремиссий и вероятностью выздоровления. Кроме того, по-видимому, имеет место "феномен контрастирования". Его суть в том, что наращива-

* Доза/интенсивность - суммарная доза цитостатика, полученного больным за единицу времени. Она определяется разовой дозой препарата и интервалами между его введениями, выражается в мг/м² в неделю.

ние дозы/интенсивности* программы "на входе" (т.е. с первых курсов химиотерапии и далее) наряду с процентом полных ремиссий увеличивает вероятность летального исхода от токсических осложнений и вторичных опухолей. Так, например, для усиленного BEACOPP риск развития вторичных острых лейкозов по меньшей мере вдвое выше, чем для базовой программы. В итоге через несколько лет общая выживаемость в группе интенсивно леченных больных может оказаться даже хуже, чем в группе больных, получавших стандартные курсы полихимиотерапии. Нельзя также не учитывать и большую токсичность высокодозных курсов, что может помешать заготовке стволовых клеток, необходимых для лечения возможного рецидива с помощью мегадозной химиотерапии.

Существуют ли способы улучшения результатов лечения опухолей лимфатической системы или химиотерапия достигла предела своего совершенства? Думается, что такие способы существуют, а исчерпала себя не столько химиотерапия, сколько подход, опирающийся на анализ бесчисленных прогностических факторов.

Первым и неизбежным этапом на этом пути представляется изменение механизма принятия решения, который в настоящее время выглядит примерно так: у больного локализованный лимфогранулематоз (I-II стадия по классификации Энн-Арбор), вариант нодулярного склероза; по статистическим данным программа MOPP/ABVD или базовая программа BEACOPP с последующим облучением вовлеченных зон практически гарантируют излечение. Другой сценарий: патогистолог выявил прогностически неблагоприятный вариант лимфогранулематоза или имеет место генерализация опухоли - без 6-8 курсов усиленного BEACOPP и радикальной лучевой терапии не обойтись!

Представленный пример поднимает ряд вопросов:

- 1) способен ли усиленный BEACOPP, чья средняя относительная доза/интенсивность всего лишь в 1,4 раза выше, чем у базового курса, преодолеть все известные механизмы устойчивости опухоли;
- 2) всегда ли нужны 6-8 курсов по одной и той же программе?

Понятно, что ответить на эти вопросы не способна ни одна прогностическая модель, апеллирующая к формальным гистологическим, клиническим или лабораторным признакам: характеру и выраженности реактивной клеточной инфильтрации, стадии опухоли по классификации Энн-Арбор, активности ЛДГ в сыворотке крови и т.п. В

поиске ответа обратимся к фактам, выявленным в ходе экспериментов по изучению кинетики опухолевого роста и результатам клинических испытаний различных программ лечения.

Кинетика опухолевой популяции изучалась Н. Skipper и соавт. в экспериментах на мышинной модели. Показано, что количество лейкозных клеток линии L1210, погибающих под действием цитостатика, зависит только от его дозы (Н. Skipper, et al., 1964). Следовательно, чем меньше опухоль, тем больше доля погибших клеток, и наоборот. Поскольку токсичность не позволяет вводить все необходимое количество препарата(ов) однократно, достичь эрадикации опухоли *in vivo* с помощью одного курса невозможно. Из этого вытекает необходимость циклической химиотерапии (клетки, уцелевшие после первого курса лечения, будут уничтожены вторым, выжившие после второго - третьим, и т.д.). Эта же группа исследователей выявила уже упоминавшуюся закономерность: увеличение дозы/интенсивности программы в гораздо большей степени увеличивает процент полных ремиссий, чем процент выздоровевших. И наоборот, снижение дозы/интенсивности сначала резко увеличивает количество рецидивов при той же частоте полных ремиссий и только потом уменьшается число полных ремиссий. Важно отметить, что в силу ограниченной чувствительности методик, с помощью которых определяют состояние ремиссии, наиболее достоверным критерием эффективности проведенного лечения является безрецидивная выживаемость. Поэтому результаты клинических испытаний новых программ химиотерапии могут оцениваться лишь через годы [23].

Полностью объяснить поведение опухолей человека закономерностями, выявленными в ходе экспериментов на мышах, невозможно. Причина в том, что ростовая фракция клеток (например, линии L1210) при любых условиях опыта приближается к 100%, т.е. делятся все клетки. Среди опухолей человека такой пролиферативной активностью обладает только лимфосаркома Беркитта. При других лимфосаркомах пролиферативная активность, как правило, намного меньше (иногда она составляет всего несколько процентов). Кроме того, по мере роста опухоли ее ростовая фракция с определенного момента экспоненциально уменьшается [50]. Поскольку делящиеся клетки гораздо чувствительнее к цитостатикам, чем покоящиеся, эффект химиотерапии должен находиться в обратной зависимости от массы опухоли. Наличие этой закономерности подтверждается как экспериментальными данными, так и клиническими наблюдениями [22].

Таким образом, чем меньше злокачественная опухоль, тем меньшее количество курсов нужно для ее уничтожения. О правомочности этого вывода свидетельствует успешный опыт применения коротких программ лечения локализованных лимфосарком [59]. Вместе с тем уменьшение интенсивности программы за счет снижения доз, затягивания интервалов между курсами или замены более эффективных препаратов на менее эффективные даже у больных с локализованными лимфосаркомами недопустимы, поскольку такого рода дефекты в лечении неизбежно ведут к выходу из под контроля цитостатиков одного или нескольких субклонов. Для понимания причин этого следует рассмотреть еще одну разновидность устойчивости злокачественных опухолей - генетическую.

Понятие о генетической устойчивости ввели J. Goldie и A. Coldman [30]. Оно означает, что в злокачественной опухоли существуют клетки, устойчивые к различным цитостатикам. Поэтому для эффективного уничтожения всех опухолевых клеток необходимо одновременное применение комбинации препаратов с различными механизмами действия, т.е. полихимиотерапии. Поскольку субклоны есть в любой злокачественной опухоли, генетическая устойчивость присуща лимфосаркомам по определению [3]. Иногда для ее преодоления бывает достаточно полихимиотерапии по программам 1-й линии (так, приблизительно в трети случаев крупноклеточных лимфосарком курсы СНОР позволяют достигать длительных полных ремиссий).

Недостаток информации о конкретных механизмах лекарственной устойчивости *in vivo* привел к тому, что поиск рациональных подходов к лечению гемобластозов, и, в частности, первичных лимфосарком, до сих пор носит скорее эмпирический, нежели научный характер. Один из выводов, следующих из анализа результатов проведенных исследований, состоит в том, что при появлении первых признаков снижения эффекта проводимого лечения необходимо менять программу. В противном случае каждый последующий курс будет лишь способствовать нарастанию лекарственной устойчивости, обусловленному активной пролиферацией в опухоли наиболее жизнеспособных субклонов. Очевидно, что лучшим решением было бы с самого начала выбрать оптимальную программу. Поскольку это не всегда возможно, то возникает вопрос: какие признаки указывают на высокую вероятность излечения, а какие, наоборот, свидетельствуют о низкой вероятности ремиссии и высоком риске рецидива? Необходимо также решить чем могут быть заменены программы полихимиотерапии 1-й линии,

если опухоль оказалась к ним устойчивой.

Поэтому важнейшим критерием эффективности химиотерапии при первичных лимфосаркомах должны служить темпы уменьшения опухоли. Об этом свидетельствуют данные J. Armitage и соавт., обнаруживших взаимосвязь между скоростью развития ремиссии и вероятностью излечения. Так, в группе "медленно ответивших" больных крупноклеточными лимфосаркомами (полная ремиссия достигнута после пяти курсов полихимиотерапии) за 2-летний срок наблюдения рецидивы выявлялись в 60% случаев. Среди "быстро ответивших" (полная ремиссия получена уже после трех аналогичных курсов) количество рецидивов за тот же период не превысило 20% [18].

Возможные способы преодоления лекарственной устойчивости лимфосарком были определены в ходе клинических испытаний различных терапевтических подходов у больных с рецидивами. Например, если первая полная ремиссия была получена на фоне лечения по программе СНОР, то в рецидиве тактику лечения чаще всего приходится менять (получить повторную полную ремиссию с помощью программ 1-й линии чаще всего не удастся). В этих случаях успех может быть достигнут интенсивным лечением: вначале проводят несколько курсов полихимиотерапии по высокодозным программам 2-й линии (например, ДНАР или Деха-BEAM) и только потом - мегадозный курс с последующей аутоТКМ. Такая последовательность в значительной мере определяется рассмотренными кинетическими закономерностями (как уже говорилось, эрадикация опухоли с помощью одного курса химиотерапии чаще всего невозможна, даже если он мегадозный; поэтому последний эффективен только тогда, когда большая ее часть уже уничтожена, т.е. получена полная или по крайней мере "хорошая частичная" ремиссия) [64].

Клиническая практика свидетельствует о том, что во многих случаях непереносимым условием излечения больных первичными лимфосаркомами, рефрактерными к программам 1-й линии, является резкое наращивание интенсивности химиотерапии (в первую очередь - за счет алкилирующих цитостатиков). Причины, по которым такой подход лучше преодолевает устойчивость опухоли, чем добавление или замена препаратов, до сих пор не известны. По-видимому, многократное увеличение концентрации цитостатика приводит к апоптозу. Благодаря этому удается уничтожить клетки, которые служат источником рецидивов у больных, формально достигших полной ремиссии. С другой стороны, уменьшение дозы/интенсивности программы за счет снижения доз цитостати-

ков, затягивания интервалов между курсами или замены более эффективных препаратов на менее эффективные может привести к тому, что наиболее устойчивые субклоны получают пролиферативное преимущество.

Контролируемые испытания различных методов лечения острых лейкозов, лимфосарком и лимфогранулематоза позволили определить наиболее действенные терапевтические подходы, на основе которых разработаны все современные программы цитостатической терапии. Ни один больной какой-либо из перечисленных опухолей не может прожить сколько-нибудь продолжительное время, если не достигнута полная ремиссия. Следовательно, в этой группе гемобластозов процент полных ремиссий является важнейшим показателем эффективности лечения. Еще более важным показателем его эффективности служит безрецидивная выживаемость (чем длиннее безрецидивный период, тем больше продолжительность жизни) [23].

Вместе с тем оценивать результаты лечения зрелоклеточных опухолей по тем же критериям бессмысленно. Так, например, данные многочисленных испытаний одного из производных пуринов - флударабина - говорят об очень высокой противоопухолевой активности препарата в отдельных случаях хронического лимфолейкоза (вплоть до полных ремиссий). Однако убедительных доказательств того, что достижение частичной и даже полной ремиссии увеличивает продолжительность жизни больных хроническими лимфолейкозами, равно как и другими зрелоклеточными опухолями лимфатической системы, до сих пор не получено. Более того, из-за выраженного иммуносупрессивного действия производных пуринов цена такой ремиссии может оказаться чрезмерной [38, 53, 56]. Исключением являются волосатоклеточный лейкоз и некоторые формы хронического лимфолейкоза, пока еще трудно выделяемые.

Саркомная трансформация полностью меняет ситуацию, поскольку в этих случаях борьба с опухолью приобретает жизненно важное значение. Однако возможности для этого в настоящее время невелики. Анализ прогностических факторов не способствует пониманию того, почему у одних больных с вторичными лимфосаркомами химиотерапия оказывается успешнее, чем у других. К тому же ни одна прогностическая модель не позволяет выбрать наиболее эффективную программу лечения.

Частично объяснить устойчивость вторичных лимфосарком к полихимиотерапии по программам 1-й линии (например, CHOP или ProMACE-CytaBOM) можно характерными особенностями их

клеточного состава. Данные сравнительного анализа цитоморфологии зрелоклеточных опухолей лимфатической системы до и после саркомной трансформации (т.е. на доброкачественной и на злокачественной или саркомной стадиях соответственно) свидетельствуют о существовании двух взаимосвязанных процессов. Их можно условно назвать "поляризацией" и "вытеснением исходного клона". Сущность первого процесса состоит в появлении в составе опухоли саркомных клеток. По мере нарастания числа саркомных клеток последние начинают занимать место морфологически зрелых лимфоцитов, постепенно вытесняя их из состава опухоли (аналогия с феноменом подавления нормального гомолога - 8). Этот процесс может идти либо повсеместно, либо в одном или нескольких очагах опухолевого роста. Когда морфологически зрелые элементы будут вытеснены, клеточный состав опухоли станет полностью саркомным и поляризация исчезнет. Если на протяжении жизни больного процесс вытеснения не завершится, поляризация будет сохраняться. Например, при хроническом лимфолейкозе саркомные клетки, несмотря на очевидное пролиферативное преимущество над клетками исходного клона, часто не выходят за границы очага, в котором произошла трансформация - саркомные разрастания многие месяцы локализуются в пределах одной группы лимфоузлов или одного органа, тогда как в костном мозге и крови сохраняется зрелоклеточный лимфоцитарный состав. Это явление объясняется давно установленным фактом независимой прогрессии разных свойств опухоли. Благодаря ей, клетки, приобретшие способность к активной пролиферации, но не прошедшие перестройки мембранных рецепторов, не способны имплантироваться в другие органы и ткани, т.е. метастазировать [4, 25].

Для понимания того, как процессы "поляризации" и "вытеснения исходного клона" сказываются на химиочувствительности опухоли, необходимо проанализировать кинетику опухолевых клеток и некоторые аспекты фармакодинамики цитостатиков.

Результаты иммунологических исследований с моноклональными антителами Ki-67 свидетельствуют о том, что среди морфологически зрелых лимфоцитов подавляющее большинство находится в фазе G_0 (количество пролиферирующих клеток не превышает нескольких процентов), в то время как большая часть саркомных клеток активно делится (фазы G_1 , S, G_2 и M). С другой стороны, известно, что эффект многих цитостатиков сильно зависит от фазы клеточного цикла опухолевых клеток. Так, антрациклины, будучи мощны-

ми индукторами апоптоза в пролиферирующих клетках (не только лимфоидных) практически не влияют на покоящиеся лимфоциты. Апоптоз в покоящихся лимфоцитах активно индуцируется производными пуринов, тогда как их действие на саркомные клетки невелико. Об этом, в частности, свидетельствует снижение эффекта монотерапии флударабином у больных с вторичными лимфосаркомами, развившимися в исходе хронического лимфолейкоза [29]. Алкилирующие цитостатики и ионизирующее излучение действуют на любые лимфоидные клетки. Высокая радиочувствительность лимфоцитов и возможность местного облучения в радикальной дозе делают лучевую терапию методом выбора в лечении локализованных зрелоклеточных опухолей лимфатической системы, в частности, лимфоцитом кожи и слизистых. В то же время роль алкилирующих цитостатиков, применяемых в обычных дозах у больных с зрелоклеточными новообразованиями, не выходит за рамки сдерживающего подхода, направленного на ограничение массы опухоли.

Соотнесение фармакодинамики цитостатиков с последствиями "поляризации" и "вытеснения исходного клона" отчасти объясняет различия в химиочувствительности зрелоклеточных опухолей лимфатической системы до и после саркомной трансформации. Так, если в очаге саркомного роста действие производных пуринов обычно резко снижено, то в очагах опухоли, не затронутых трансформацией (например в костном мозге) оно, как правило, сохраняется. И, наоборот, у аналогичного больного в очаге саркомного роста эффективность полихимиотерапии по программам CHOP, FIMACE-CytaBOM и т.п. будет сильнее, чем в костном мозге. Следует отметить, что вместо программ 1-й линии, обычно мало эффективных у больных с вторичными лимфосаркомами, в последние годы успешно применяется комбинированная терапия производными пуринов и антрациклинами. Иногда к этим препаратам добавляют

алкилирующие цитостатики и глюкокортикоиды, однако такая комбинация может оказаться слишком токсичной [37].

Заключение

Повседневная практика и данные литературы показывают, что многие клинические, морфологические, иммунологические, цитогенетические и молекулярно-биологические особенности лимфопролиферативных заболеваний неспецифичны, часто перекрываются. Вследствие этого границы между некоторыми опухолями лимфатической системы, вошедшими во все современные международные классификации на правах отдельной нозологической формы, до сих пор не определены. С другой стороны, известно, что механизм действия цитостатиков и некоторых других противоопухолевых препаратов, в отличие от гливек или полностью трансретиноевой кислоты, не избирателен. Так, например, алкилирующие препараты в той или иной мере эффективны у больных практически любым гемобластозом, а INF α хорошо зарекомендовал себя у больных волосатоклеточным и хроническим миелоидным лейкозами. Вследствие этого при выборе тактики лечения наряду с нозологическим диагнозом важную роль играет диагноз синдромный: первичная лимфосаркома, зрелоклеточная опухоль, вторичная лимфосаркома.

Рассмотренные факты позволяют сформулировать два независимых принципа, лежащих в основе рационального подхода к ведению больного с опухолью лимфатической системы:

- 1) индивидуальная оценка показаний к лечению и его конечной цели в каждом конкретном случае (клиническая компенсация, достижение полной ремиссии);
- 2) адаптация программы химиотерапии к кинетическим особенностям опухоли, в первую очередь - к ее пролиферативному потенциалу.

ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ИЗ В-ЛИМФОЦИТОВ

Хронический лимфолейкоз и лимфома из малых лимфоцитов (подвариант ВОЗ-2001 г.)

Хронический лимфолейкоз представляет собой доброкачественную опухоль, ее субстрат составляют преимущественно морфологически зрелые лимфоциты. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, селезенки и печени.

В классификации ВОЗ 2001 г. упомянута в ка-

честве самостоятельной формы своеобразная лимфатическая опухоль - лимфома из малых лимфоцитов, которая по всем показателям соответствует ХЛЛ, но болезнь протекает без лимфоцитоза в крови и без вовлечения костного мозга. Форма эта редка, изучена плохо. Лечится она по тем же принципам, что и ХЛЛ.

Эпидемиология. В-клеточный хронический лимфолейкоз составляет более 90% всех случаев хронических лимфолейкозов в Европе и США, а среди всех лимфатических опухолей в мире -

около 7%. Крайне редко встречается в Японии, Китае, у представителей тюркских народностей.

Значение наследственности при ХЛЛ подтверждается случаями семейных заболеваний [8]. По результатам специальной программы исследований Национального Института Рака США медианы возраста детей и родителей во всех семьях достоверно различны и составляют 51 и 72 года [75]: при семейных случаях заболевания отмечается не только более молодой возраст при диагностике заболевания у следующего поколения, но и больший процент других первичных опухолей.

Патогенез. Основные внешние признаки хронического лимфолейкоза - лимфатический лейкоцитоз, увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени - обусловлены разрастанием зрелых лимфоцитов, принадлежащих к малой субпопуляции CD5+ В-лимфоцитов. Спецификой патогенеза описываемой опухоли является, наряду с ростом числа лимфоцитов в крови и увеличением размеров лимфоузлов, селезенки, печени выраженная, не свойственная в такой степени другим опухолям инфекциозность больных, наличие гемолитических анемий, тромбоцитопений, реже - глубоких гранулоцитопений.

Клинические, морфологические и цитогенетические исследования позволяют считать ХЛЛ неоднородным заболеванием, имеющим множество форм с различной клинической картиной, длительностью болезни и ответом на терапию. С появлением иммунофенотипирования удалось показать, что В-клетки хронического лимфолейкоза в большинстве случаев соответствуют наивным, т.е. до встречи с антигеном CD5+ клеткам. Однако в ряде случаев, в частности при доброкачественной форме заболевания, соматические мутации генов V-генов тяжелых цепей иммуноглобулинов определяются [70].

В норме CD5 антиген определяется на 90% В-лимфоцитов плода и новорожденных. У взрослых этот антиген определяется на всех Т-лимфоцитах и только на 5-15% В-лимфоцитов. Считается, что именно эта субпопуляция В-лимфоцитов продуцирует натуральные полиспецифические антитела (обычно IgM) и отвечает за аутоиммунитет. Так, количество CD5+ В-клеток увеличивается при многих аутоагрессивных процессах: системной красной волчанке, ревматоидном артрите, синдроме Сьегрена и т.д. Возможно, что и при В-ХЛЛ в развитии аутоиммунных осложнений важна роль принадлежит опухолевым CD5+ клеткам [35].

Поскольку в опухолевый процесс при хроническом лимфолейкозе, по-видимому, вовлекаются в разных случаях разные клоны лимфоцитов, строго говоря, нозологическая форма "хронический

лимфолейкоз" должна состоять из множества заболеваний, хотя и обладающих рядом общих черт. Кариологические данные доказывают не только клональность и мутационную природу хронического лимфолейкоза, но и появление субклонов по мере развития процесса, о чем можно судить по эволюции хромосомных изменений в отдельных случаях. Например, при наличии трисомии 12 такие нарушения, как 13q14.2 и 14q32, которые были выявлены дополнительно в ряде случаев, могут свидетельствовать о гетерогенности популяции лейкоэмических клеток и, возможно, являются вторичными, связанными с прогрессированием заболевания [34].

Показано, что большинство лейкоэмических В-лимфоцитов при ХЛЛ содержит моноклональный цитоплазматический иммуноглобулин, вернее, тяжелую цепь иммуноглобулина μ - или δ - или обеих тяжелых цепей иммуноглобулинов и одну из легких цепей κ или λ . Концентрация иммуноглобулиновых молекул на лейкоэмических лимфоцитах обычно очень низкая (Т. Eskeland et al., 1971; H.L. Grey et al., 1971). Моноклональность цитоплазматического иммуноглобулина доказывается четче, чем поверхностного (Нап et al., 1982).

Клиническая картина. Многие годы может отмечаться лишь лимфоцитоз - 40-50%, хотя общее количество лейкоцитов колеблется около верхнего предела нормы. Лимфатические узлы могут быть почти нормальных размеров, но они увеличиваются при различных инфекциях (например при ангине), а после ликвидации воспалительного процесса сокращаются до исходной величины (лимфаденит опухолевого лимфоузла).

Лимфатические узлы постепенно увеличиваются обычно в первую очередь на шее, в подмышечных впадинах, затем процесс распространяется на средостение, брюшную полость, паховую область. Возникают общие для всех лейкозов неспецифические явления: повышенная утомляемость, слабость, потливость. На ранних этапах болезни в большинстве случаев анемия и тромбоцитопения не развиваются.

Лимфоцитоз в крови постепенно нарастает, 80-90% лимфоцитов в формуле крови, как правило, наблюдается при почти тотальном замещении костного мозга лимфоцитами. Распространение лимфатической ткани в костном мозге может годами не угнетать продукцию нормальных клеток. Даже при достижении высоких цифр - лейкоцитов в крови $100 \times 10^9/\text{л}$ и более - анемии часто нет, количество тромбоцитов нормально или незначительно снижено.

Пунктат костного мозга показывает увеличение процента лимфоцитов в миелограмме - обычно

более 30. В трепанате отмечаются характерные диффузные разрастания лимфоидных клеток.

Морфология лимфоцитов зависит от формы ХЛЛ: классический малый лимфоцит - при прогрессирующей форме, "лимфоцитомный" лимфоцит - при доброкачественной форме, лимфоплазмочит может встречаться при секретирующей форме, иногда - лимфоцит «волосатоклеточного» лимфолейкоза. В отличие от других лейкозов преобладание в крови клеток с одним названием (в данном случае лимфоцитов) не означает преобладания лейкозных клеток, так как в циркуляции нередко одновременно находятся как В-лимфоциты лейкозного клона, так и увеличенное число поликлональных Т-лимфоцитов.

Характерный признак хронического лимфолейкоза - обнаружение в мазке полуразрушенных ядер лимфоцитов - тени Гумпрехта (рис. 13). Их количество не является показателем тяжести процесса. Эти клетки лейколиза представляют собой артефакт: в жидкой крови их нет, они образуются в процессе приготовления мазка. Появление незначительного числа клеток лейколиза при тяжелых инфекциях, остром лейкозе нельзя считать большой редкостью, но глыбчатые, лишь чуть разрушенные ядра лимфоцитов с остатками нуклеол весьма характерны для хронического лимфолейкоза [10].

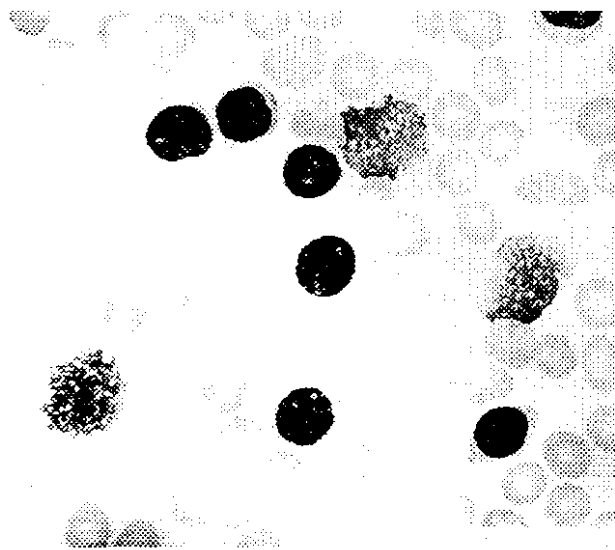


Рис. 13. Хронический лимфолейкоз (мазок крови, об. х63, имм.). Наряду с опухолевыми клетками видны разрушенные клетки с остатками ядрышек - тени Боткина-Гумпрехта.

В начале болезни пролимфоцитов и лимфобластов в лейкоцитарной формуле обычно нет. Однако бывают случаи хронического лимфолейкоза, которые с самого начала сопровождаются резким преобладанием в крови пролимфоцитов -

клеток с гомогенным ядерным хроматином, но с отчетливой нуклеолой. На этом основании выделяют **пролимфоцитарную форму** ХЛЛ. Иногда такой лейкоз может протекать с секрецией моноклонального Ig (впрочем, это не составляет большой редкости и при обычном зрелоклеточном ХЛЛ).

По мере развития болезни в крови начинают встречаться единичные пролимфоциты и лимфобласты. Их большое количество появляется лишь в терминальной стадии болезни.

Диагностика ХЛЛ не трудна. Критерии следующие: стабильный - месяцами - абсолютный лимфоцитоз в крови, более 30% лимфоцитов в пунктате костного мозга при диффузной или диффузно-интерстициальной лимфатической гиперплазии в трепанате костного мозга. Увеличение лимфатических узлов и селезенки - не абсолютно обязательный (хотя и обычный) признак ХЛЛ. При вовлечении в процесс в этих органах наблюдается диффузная пролиферация лимфоцитов. Гистологически на фоне диффузной пролиферации часто видны своеобразные поля просветлений - разреженность, но не очаговость лежащих сплошным пластом лимфоцитов (псевдофолликулярный тип роста) (рис. 14).

ХЛЛ приходится дифференцировать с другими зрелоклеточными лимфоцитарными опухоля-



Рис. 14. Хронический лимфолейкоз, прогрессирующая форма (гистологический срез трепанобиоптата, об. х10). Диффузное замещение костного мозга зрелыми однотипными лимфоидными клетками.

ми, сопровождающимися лимфоцитозом: лимфоцитомой, лимфомой из клеток мантийной зоны, Т-

клеточными лейкозами. От лимфоцитомы его отличает преимущественная локализация лимфатической пролиферации в костном мозге, диффузный ее характер в этом органе, как и в других, вовлеченных в процесс, подтверждаемый при гистологическом исследовании (при лимфоцитоме - очаговая пролиферация).

Иммунофенотип. У 95-98% больных хроническим лимфолейкозом имеет место В-клеточный фенотип опухолевых клеток: CD19+, CD5+, CD79a+, CD23+, CD43+, но CD20 и особенно CD22 слабо экспрессируются. Основной характеристикой этой опухоли является коэкспрессия CD5 и CD19 на одних и тех же клетках. Кроме того, опухолевые клетки экспрессируют антиген активации CD23. Характерна слабая экспрессия поверхностных IgM+, SIgD+/- . Не экспрессируются CD10, FMC7, cyclin-D1, CD79b. На фоне стабильного течения болезни имеет место низкий процент клеток, экспрессирующих некоторые активационные маркеры, в частности, CD38. Повышение уровня его экспрессии указывает на начальные проявления опухолевой прогрессии или наличие сопутствующей инфекции.

Экспрессия CD38 более чем на 20% клеток статистически достоверно связана со снижением выживаемости и является важным прогностическим фактором вместе с быстрым ростом лимфатических узлов, гепатомегалией, низким уровнем гемоглобина и высоким уровнем бета-2-микроглобулина [47].

Другие активационные маркеры (CD11c, CD27, CD25, CD71) на лейкоэмических клетках также могут быть заметно выражены, экспрессия молекул, необходимых для межклеточного взаимодействия (CD80, CD86) - снижена [25].

Несмотря на неспособность к антигензависимой дифференцировке, В-клетки хронического лимфолейкоза обладают выраженной способностью к секреции цитокинов (IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IFN γ , TNF, GM-CSF, TGF β 1). Лейкемические В-лимфоциты не отвечают на стимуляцию многими В-клеточными митогенами [68].

Цитогенетика и молекулярная биология. Кроме уже упомянутой трисомии 12-й хромосомы, наблюдаемой в трети случаев, определяется делеция 13q14 - в 50% случаев, делеция 11q22-23 - в 20%, реже - 6q21 и 17p13. В 10% случаев заболевания определяется экспрессия p53. Из всех перечисленных и других мутаций, наблюдаемых при хроническом лимфолейкозе, только наличие аномалии 13q - не влияет отрицательно на прогноз [28, 34].

Трисомия 12 и делеция 13q14.2 и 14q32 - наиболее общие хромосомные аномалии у больных

хроническим лимфолейкозом. Не найдено корреляции между трисомией 12 и клиническими характеристиками. Анализ морфологической картины у больных с трисомией 12 и нарушениями 13q14.2 и 14q32 демонстрирует гетерогенность популяции лейкоэмических клеток. Предполагают, что эти хромосомные аномалии вторичны и появляются в процессе прогрессирования заболевания.

Обнаружение RB1 гена и делеции 14q32 ассоциируется с прогрессированием заболевания [34]. Делеция 11q23 ассоциируется с выраженной лимфоаденопатией и высокой частотой остаточной болезни после аутологичной трансплантации. Структурные аномалии 17p13, приводящие к потере или мутации гена p53 коррелируют с резистентностью к аналогам пурина.

В-клетки ХЛЛ усиленно экспрессируют bcl-2 и ряд других генов, регулирующих апоптоз [49]. Реранжировка генов вариабельных регионов цепей иммуноглобулинов наблюдается только в части случаев заболевания [70, 44].

Стадии ХЛЛ. Определение стадий роста опухоли обычно не отражает, или отражает частично, происходящие в ней процессы изменчивости, развивающейся устойчивости к противоопухолевой терапии. В течении любой опухоли крови, строго говоря, существуют две принципиально различающиеся стадии: первая - моноклоновая - доброкачественная и вторая стадия - повышенной мутабельности, характеризующаяся появлением субклонов и всеми чертами злокачественной опухоли. Но при острых лейкозах и первичных гематосаркомах первой стадии или нет, или она клинически не очерчена. А при хронических лимфолейкозах, эритремии, сублейкемическом миелозе совсем не обязательна вторая стадия. Поэтому ХЛЛ, как и многие другие гемобластозы, пытаются "стадировать" по степени распространенности процесса, по уровню лейкоцитоза, по угнетению нормальных ростков кроветворения. В какой-то мере эти признаки сказываются на прогнозе в целом.

Приводим в табл. 2 наиболее известные классификации по стадиям ХЛЛ [32, 33].

Стадии и формы заболевания одновременно являются прогностическими факторами, к которым можно только добавлять сведения более углубленных исследований: трисомия 12 или 11q22-23, а также аномалия гена p53 свидетельствуют о более агрессивном течении; выраженная экспрессия CD38 также предвещает плохой прогноз.

Приведенные классификации стадий удобны при апробации методов лечения на большом числе больных, но они никак не отражают чувствительность опухоли к цитостатикам, не

Таблица 2

Стадии хронического лимфолейкоза

Стадии хронического лимфолейкоза по Rai (1975 г.)		Стадии хронического лимфолейкоза по Binet (1981 г.)	
Стадия 0	Только лимфоцитоз в крови более $15,0 \times 10^9/\text{л}$, в костном мозге - более 40%; прогноз - хороший, продолжительность жизни соответствует популяционной	Стадия А	Содержание гемоглобина более 100 г/л, тромбоцитов - более $100 \times 10^9/\text{л}$, увеличение лимфоузлов в 1-2 областях; медиана выживаемости - как в популяции
Стадия I	Лимфоцитоз сочетается с увеличением лимфоузлов; прогноз - промежуточный, медиана выживаемости - 9 лет	Стадия В	Содержание гемоглобина и тромбоцитов выше тех же показателей, но лимфоузлы увеличены в 3 и более областях; медиана выживаемости - 7 лет
Стадия II	Лимфоцитоз + спленомегалия и (или) увеличение печени, независимо от размеров лимфоузлов; прогноз - промежуточный, медиана выживаемости - 6 лет	-	-
Стадия III	Лимфоцитоз и снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л, независимо от увеличения лимфоузлов, селезенки, печени; прогноз - плохой, медиана выживаемости - менее 3 лет	Стадия С	Содержание гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов - менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при любом количестве зон с увеличенными узлами и независимо от увеличения селезенки и печени; медиана выживаемости - 2 года
Стадия IV	Лимфоцитоз плюс тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, независимо от анемии и размеров лимфоузлов, селезенки и печени; прогноз - плохой, медиана выживаемости - 1,5 года	-	-

определяют их выбор. Ничего они не значат и во вспомогательной терапии, прежде всего противoinфекционной.

На титульном листе истории болезни пациентов с ХЛЛ стадии процесса обычно не фигурируют, а выбор терапии ориентируется на своеобразие, этапы болезни, отражающие и сохранность привычного образа жизни, выраженность интоксикации и склонность к инфекционным осложнениям, цитолитические процессы. К таким этапам развития болезни достаточно определенно "привязаны" лечебные мероприятия. Обычно мы ориентируемся на такие стадии хронического лимфолейкоза: начальная, развернутая, терминальная.

Начальная стадия: лейкоцитоз не выходит за пределы $40-50 \times 10^9/\text{л}$, признаков интоксикации нет, показатели красной крови, гранулоцитов, тромбоцитов либо нормальные, либо не требуют по клинической картине медикаментозного вмешательства, катарральные заболевания не учащены. В этой стадии противоопухолевая терапия, как правило, не нужна.

Развернутая стадия: лейкоцитоз (вне связи с

инфекцией!) выходит за $40-50 \times 10^9/\text{л}$ и нарастает помесечно, появляется повышенная утомляемость, слабость, потливость, снижается работоспособность, теряется масса тела, появляются цитолитические кризы; нарастает опухолевая масса, появляются рецидивирующие инфекции.

Терминальная стадия: характеризуется либо саркомным ростом, чаще в одной из групп лимфоузлов, либо появлением бластоа в периферической крови и костном мозге и резким угнетением нормальных ростков кроветворения, развитием кахексии, снижением уровня нормальных иммуноглобулинов, повышенной инфекциозностью.

Не выделяемая в качестве самостоятельной фазы болезни, тем не менее, определяющая в значительной мере ее картину, наступающая повышенная инфекциозность нуждается в специальных нецитостатических методах лечения.

Основные терапевтические усилия долгое время были сконцентрированы на второй - развернутой стадии болезни. Лишь в последние годы применение флюдарабина позволило добиться пол-

ной ремиссии при хроническом лимфолейкозе, позволило надеяться на выздоровление, поставив тем самым вопрос о целесообразности раннего лечения, в частности, в первой стадии. Однако анализ отсроченных результатов лечения пока не выявил существенного удлинения общей продолжительности жизни больных, достигших полной ремиссии при лечении флюдарабином. Добиться сколько-нибудь значительных успехов в терминальной стадии болезни нам не удавалось.

Следует иметь в виду, что описываемые стадии очень условны, они применимы в основном при прогрессирующей форме ХЛЛ.

Наиболее частыми **осложнениями** являются цитопенические синдромы. Цитопения при ХЛЛ может быть разной природы. Хотя ХЛЛ чаще (94 % случаев) происходит из клетки-предшественницы В-лимфоцитов, но при нем может повышаться содержание Т-клеток, особенно Т-супрессоров в крови и селезенке [2, 22]. Повышенное содержание этих клеток, неопухолевых по природе, может вести к подавлению пролиферации клеток-предшественниц эритропоэза, в частности, БОЕ-Э, КОЕ-ГМ, возможно, и общей клетки-предшественницы миелопоэза [8].

Другой, и наиболее частый, генез цитопении при хроническом лимфолейкозе - цитолитический, аутоиммунный, связанный с образованием антител к кроветворным клеткам, к созревающим клеткам костного мозга или к зрелым элементам крови и костного мозга [8]. Аутоиммунный характер гемолиза при ХЛЛ доказывается появлением положительной прямой пробы Кумбса (в части случаев), а сам гемолиз - ретикулоцитозом в крови, повышенным содержанием эритрокариоцитов в костном мозге, сокращением продолжительности жизни эритроцитов, непрямым гипербилирубинемией. Если анемия не сопровождается ретикулоцитозом, а в костном мозге повышено содержание эритрокариоцитов и имеется непрямая гипербилирубинемия, то можно предполагать внутрикостномозговой лизис эритрокариоцитов. При аутоиммунных кризах наблюдаются активация лимфоцитов и интенсивная продукция цитокинов [41].

Аутоиммунный генез цитолитических кризов лежит в основе внезапных тромбоцитопений (частого осложнения ХЛЛ) и исчезновения из крови нейтрофилов. И в том, и в другом случае помогают стероидные гормоны, спленэктомия.

Кроме того, цитолитический процесс может быть обусловлен собственно лейкозными клетками, если они функционально обладают киллерными свойствами

Хроническому лимфолейкозу, как и многим

другим опухолям лимфатической системы, свойственна гипогаммаглобулинемия. Могут быть снижены все 3 обычно исследуемых Ig (А, G и М) или некоторые из них. При секретирующих лимфатических опухолях наряду с увеличением моноклонального Ig обычно снижается уровень нормальных Ig (как при парапротеинемических гемобластозах). В сомнительных диагностических ситуациях, при невысоком лимфоцитозе снижение уровня нормальных Ig может служить аргументом в пользу лимфопролиферативного процесса. Вместе с тем возможна типичная картина лимфолейкоза при нормальном уровне Ig в сыворотке крови. Гипоиммуноглобулинемия не связана с длительностью болезни и выраженностью лимфоцитоза [8]. Отмечена связь со стадией заболевания - снижение уровня Ig всех классов, особенно IgG и IgA в 2 раза и более в терминальной стадии [13]. Гипоиммуноглобулинемия может быть обусловлена, например, нарушением взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, повышенным содержанием Т-супрессоров, неспособностью лейкозных В-лимфоцитов отвечать на регуляторные цитокины, вырабатываемые нормальными Т-лимфоцитами и т.д. [8].

Повышенная чувствительность к инфекции больных хроническим лимфолейкозом является одним из важнейших факторов, обрывающих их жизнь - до 85% [5]. Есть некоторый "порядок" в возникновении опухоли (см. главу "Общий патогенез гемобластозов". Руководство по гематологии, том 1-й, 2002), в силу которого одним из основных условий роста ее клеток является подавление своего нормального гомолога. Так, анемия - обязательный симптом эритромиелоза, нейтропения - острого миелобластного лейкоза и т.п. Поэтому В-клеточная опухоль - хронический лимфолейкоз - должна сопровождаться нарушением В-клеточного звена иммунной системы в той или иной степени.

По данным Э. Г. Брагиной [3], склонность к инфекционным осложнениям не всегда параллельна гипоглобулинемии, она может быть и при нормальном уровне иммуноглобулинов в сыворотке. Появление инфекционных осложнений не всегда параллельно росту лейкоцитоза.

Частоте воспалений легких при ХЛЛ может способствовать лимфатическая инфильтрация самой легочной ткани, гиперплазия лимфатических фолликулов в бронхах (лимфоузлов корней легких), ведущая к ателектазам, нарушению вентиляции легких и дренирующей функции бронхов, иногда нарушения микроциркуляции, обусловленные высоким лейкоцитозом - $500-700 \times 10^9/\text{л}$. Обычно с течением болезни эти явления нарастают. Часты-

ми осложнениями бывают флегмоны, вызываемые стафилококком или грамотрицательными бактериями.

Если повышенная восприимчивость к инфекции, которую мы определяем термином "инфекциозность", в начальной стадии процесса, по-видимому, связана с дефектами иммунного ответа, нарушениями взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, то повторению и затяжному течению инфекций могут способствовать недостаточные курсы антибиотикотерапии, недолеченность инфекции. В специализированных гематологических и онкологических стационарах, где скапливаются больные с выраженной иммунодепрессией и появляются новые патогенные штаммы возбудителей, очень часто вспыхивают своеобразные "эпидемии". Поэтому госпитализировать больных с лимфатическими опухолями надо лишь по жизненным показаниям.

Тяжелым осложнением является герпетическая инфекция. Чаще больные страдают опоясывающим лишаем (herpes zoster). Он может быть как местным, так и генерализованным - герпетический сепсис, вызывает тотальное поражение кожи (при этом обычное локальное сегментарное высыпание пузырьков быстро становится сливным). Герпетические высыпания могут захватить и слизистые оболочки пищеварительного тракта, бронхов. Такое же поражение бывает при простом герпесе (herpes simplex), ветряной оспе. Возможно развитие герпетического энцефалита. С появлением ациклавира и его аналогов случаев герпетического сепсиса мы не видели.

У больных хроническим лимфолейкозом нередко возникают выраженная гиперемия и инфильтрация, часто с зудом, на местах укусов комаров. При множественных укусах возможна тяжелая интоксикация. Даже у опытных дерматологов крупные папулы и инфильтраты на местах укусов нередко вызывают сомнения в их комарином происхождении. Тут помогает топика этих высыпаний, которые располагаются только на открытых частях тела: лицо, шея, кисти рук и т.п., связь по месту и времени с наличием комаров. Больных хроническим лимфолейкозом комары "любят". У пациентов с другими заболеваниями, находящимися в одной палате с больным хроническим лимфолейкозом, следов укусов может не быть вовсе.

Проводившееся в прошлом оспопрививание сопровождалось развитием огромных некротизирующих папул и лимфаденитом.

Иммунокомплексные осложнения хронического лимфолейкоза и других лимфопролиферативных заболеваний встречаются нечасто. Они мо-

гут выражаться синдромом Шенляйн-Геноха, полиневропатией (приходилось наблюдать случаи, где первым клиническим проявлением лимфопролиферативного процесса была полиневропатия, а небольшой лимфоцитоз и легкая гипоглобулинемия не привлекали к себе внимания).

В терминальной стадии при хроническом лимфолейкозе изредка наблюдается инфильтрация восьмой пары черепномозговых нервов с ослаблением слуха, чувством "заложенности", шумом в ушах. Как и при других лейкозах, возможно развитие нейрорлейкемии, когда мозговые оболочки инфильтрируются молодыми лимфоидными клетками. Клиническая картина нейрорлейкемии не отличается от таковой при остром лейкозе. Процесс удается ликвидировать интратекальным введением цитозара с метотрексатом (см. "Нейрорлейкемия"). Одновременно с инфильтрацией мозговых оболочек могут возникать опухолевые образования в веществе мозга (очень редкое осложнение). Корешковый синдром, вызванный лимфатической инфильтрацией корешков, также встречается в терминальной стадии болезни.

Одно из тяжелых проявлений хронического лимфолейкоза - экссудативный плеврит. Его природа может быть различной: пара- или метапневмонический плеврит при банальной инфекции, туберкулезный плеврит, лимфатическая инфильтрация плевры, сдавление или разрыв грудного протока. При плеврите инфекционного происхождения в экссудате, наряду с лимфоцитами, много нейтрофилов. При инфильтрации плевры и сдавлении или разрыве грудного лимфатического протока экссудат будет лимфатическим, но если жидкость поступает из протока, то она будет содержать большое количество жира (хилезная жидкость).

Генез специфического опухолевого лимфопролиферативного плеврита не всегда ясен. Опухолевый рост в плевре, инфильтрация или саркомные узлы могут быть видны на рентгенограммах, при ультразвуковом исследовании, КТ. Местное введение цитостатических препаратов (сарколизин, циклофосфан) обычно не очень эффективно. Лучшие результаты дает общая цитостатическая терапия по схемам COP, CNOP. Иногда приходится прибегать к облучению плевры (по касательной). При резко увеличенной селезенке спленэктомия может привести к ликвидации плеврита на многие годы. Активная терапия должна быть своевременной, так как повторные эксфузии плеврального экссудата довольно быстро приводят к истощению, гипоальбуминемическим отекам и т.п. При разрыве грудного протока

возможно оперативное восстановление его целостности. Однако хорошие результаты дает уменьшение "нагрузки" на лимфатический проток в виде назначения полного голода (М.И. Перельман) на 2 недели с переводом на парентеральное питание.

Больные умирают главным образом в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями, нарастающим истощением, цитопеническими осложнениями с геморрагическим синдромом, анемией, саркомным ростом.

Как правило при ХЛЛ долго нет качественного изменения в поведении опухолевых клеток. Признаков опухолевой прогрессии с выходом патологических клеток из-под контроля цитостатических препаратов может не быть на протяжении всей болезни. Если процесс все-таки переходит в терминальную стадию, то она имеет те же признаки, что и при других лейкозах (угнетение нормальных ростков кроветворения, тотальное замещение костного мозга бластными клетками, саркомный рост и т.д.).

Переход ХЛЛ в терминальную стадию чаще сопровождается саркомным ростом ("синдром Рихтера") в лимфатическом узле или в коже, чем бластным кризом. Такие лимфатические узлы начинают быстро расти, приобретают каменистую плотность, инфильтрируют и сдавливают соседние ткани, вызывая отек и болевой синдром, не свойственные развернутой стадии хронического лимфолейкоза. Нередко саркомный рост в лимфатических узлах сопровождается повышением температуры. Иногда такие узлы располагаются в подкожной клетчатке лица, туловища, конечностей, под слизистой оболочкой в полости рта, носа, а разрастающиеся в них сосуды придают им вид кровоизлияния; лишь плотность и вздутие такого "кровоизлияния" говорят о его природе.

В терминальной стадии, большие трудности представляет расшифровка внезапно появившейся гипертермии. Она может быть обусловлена саркомной трансформацией процесса; тогда следует применить достаточно мощную цитостатическую терапию. Столь же вероятно при длительном хроническом лимфолейкозе возникновение инфекции, прежде всего туберкулезной (туберкулезная инфильтрация легких при гранулоцитопении рентгенологически выявляется не всегда, не говоря уже о не выявляемом рентгенологически туберкулезном бронхадените). В этих ситуациях определение причины гипертермии занимает много времени, требует последовательного применения бактериостатических препаратов.

Одним из проявлений терминальной стадии болезни может стать тяжелая почечная недостаточность вследствие инфильтрации паренхимы органа опухолевыми клетками. Внезапная анурия всегда должна наводить мысль о развитии такого осложнения. Если все остальные причины поражения почек исключены, а почки по данным УЗИ существенно увеличены, то следует провести облучение (суммарная доза около 40 Гр) почек, которое быстро устраняет анурию.

Формы хронического лимфолейкоза

Доброкачественная форма в классификации ВОЗ 2001г. не выделена, но описана в качестве варианта течения. Вероятно, субстратом этой формы лимфолейкоза являются лимфоциты, прошедшие стадию гипермутабельности в центре фолликула и имеющие мутации в генах вариабельных регионов цепей иммуноглобулинов.

В анализах крови - очень медленное, заметное лишь на протяжении 2-3 лет (но не месяцев) нарастание лейкоцитоза, редко превышающего $20-30 \times 10^9/\text{л}$, абсолютного лимфоцитоза. Морфология лимфоцитов соответствует "лимфоцитам лимфоцитомы". Лимфоузлы, селезенка могут быть нормальных размеров либо незначительно увеличены (чаще шейные узлы); консистенция эластическая. Величина узлов годами не меняется. Размер опухолевых лимфоцитов - 10-12 мкм, форма их округлая или овальная. Ядро округлое или овальное, расположено, как правило, несколько эксцентрично. Хроматин гомогенный, разделен светлыми бороздами, цитоплазма широкая, светло-голубая. Характерен очаговый тип роста опухоли в костном мозге (вспомогательный признак). Так как клетки, составляющие "очаг" в костном мозге, более крупные и светлые, чем классические малые лимфоциты, нередко ставится диагноз "метастазы лимфосаркомы". Отсутствие полиморфизма в гистологическом препарате и наличие "лимфоцитов лимфоцитомы" в цитологическом пунктате костного мозга позволяют установить правильный диагноз. Дифференциальный диагноз проводят также с прогрессирующей формой лимфолейкоза. Определенных сведений о перерождении в саркому нет.

Прогрессирующая форма соответствует ХЛЛ классификации ВОЗ. Несмотря на сохраняющееся хорошее самочувствие, размеры лимфоузлов и лейкоцитоз нарастают по месяцам; последний может достигать $100-200 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Первыми обычно увеличиваются шейные и надключичные

лимфоузлы, затем - подмышечные. Консистенция лимфоузлов тестоватая. Селезенка вначале либо не пальпируется, либо незначительно увеличена, в дальнейшем ее размеры растут. Цитологическая характеристика, гистологическая картина описаны выше (см. рис. 14). Дифференциальный диагноз проводят с лимфомой из клеток мантийной зоны. В отличие от последней, в начале болезни нет признаков интоксикации, отсутствует поражение подчелюстных лимфоузлов, нет транслокации t(11;14) и гиперэкспрессии циклина D1, но опухолевые клетки несут поверхностный CD23+. Перерождается в саркому в 1-3% случаев.

Абдоминальная форма в классификации ВОЗ не выделена. Клиническая картина характеризуется общими для лимфолейкоза признаками, но картина крови на протяжении месяцев меняется очень медленно, а рост опухоли ограничен почти исключительно лимфоузлами брюшной полости (рис. 15). Могут незначительно увеличиваться лимфоузлы шеи, других групп. Иногда вовлекается селезенка. В трепанате - диффузная пролиферация. Абдоминальную форму хронического лимфолейкоза дифференцируют с другими формами этого заболевания и с лимфосаркомами. Определенных сведений о частоте перерождения в саркому нет.

Селезеночная форма в классификации ВОЗ не выделена. Лимфоцитоз нарастает на протяжении месяцев. Селезенка значительно увеличена, плотная (при нормальных или незначительно увеличенных лимфоузлах). Тип роста опухоли в костном мозге - диффузный. Селезеночную форму хронического лимфолейкоза дифференцируют с

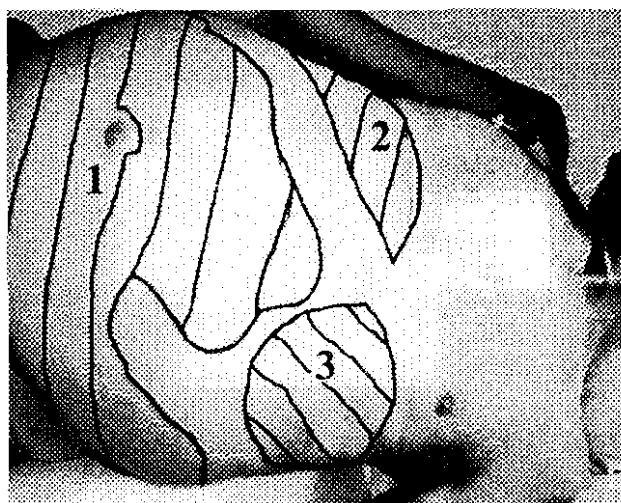


Рис. 15. Хронический лимфолейкоз, абдоминальная форма. Заштрихованные участки соответствуют границам перкуторной тупости: 1 и 2 - массивный конгломерат лимфоузлов, правая доля печени; 3 - селезенка.

лимфоцитомой селезенки, при которой в гистологических препаратах костного мозга выявляется очаговый рост, а опухолевые клетки не экспрессируют антиген CD5. Определенных сведений о частоте перерождения в саркому нет. В лечении селезеночной формы важную роль играет спленэктомия.

Опухолевая форма в классификации ВОЗ 2001г. не выделена. Эта форма болезни стоит несколько особняком в группе хронического лимфолейкоза. Характерны очень большие, образующие плотные конгломераты лимфоузлы (рис. 16), что помогает дифференцировать опухолевую форму от прогрессирующей и от лимфомы из клеток мантийной зоны. Первыми увеличиваются шейные и подмышечные лимфоузлы. Очень часто резко увеличены и плотные миндалины. Затем увеличиваются паховые, забрюшинные узлы, селезенка. Лейкоцитоз, как правило, невысокий (до $50 \times 10^9/\text{л}$), нарастает в течение недель или месяцев. Тип роста опухоли в костном мозге, лимфоузлах - диффузный, но в костном мозге клетки имеют обычные для зрелых клеток плотные темные ядра, в то время как в лимфоузлах более или менее одинаковые клетки (нет ни полиморфизма, ни атипизма!) имеют светлую структуру хроматина и отчетливые мелкие нуклеолы. В связи с этим рождается ошибочное предположение о саркоме. В мазках костного мозга опухоль представлена зрелыми лимфоцитами. В отпечатках лимфоузлов субстрат опухоли составляют лимфоидные клетки типа лимфоцитов и пролимфоцитов с явным преобладанием лимфоцитов. Дифференциальный диагноз проводят с другими формами ХЛЛ и с лимфосаркомами лимфоузлов. Частота пере-

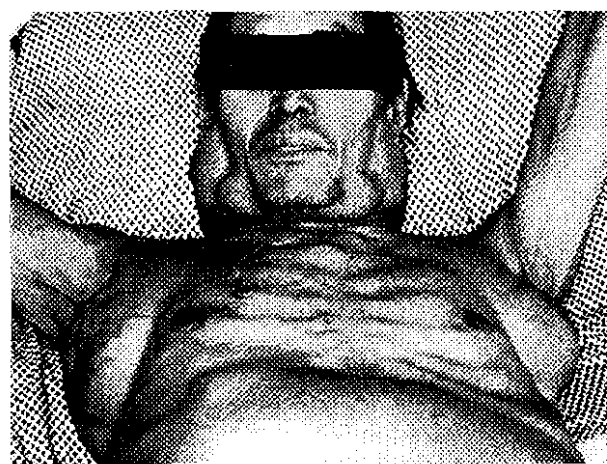


Рис. 16. Хронический лимфолейкоз, опухолевая форма. Огромные плотные, сливающиеся друг с другом конгломераты лимфоузлов.

рождения в саркому не изучена. Без лечения болезнь быстро - по месяцам - прогрессирует.

Лечение опухолевой формы - отличное от других форм. Назначение программы COP или CNOP позволяет очень быстро добиться резкого сокращения или нормализации размеров увеличенных лимфоузлов. Проводится обычно 6-8 курсов. Их количество определяется переносимостью, тяжестью инфекционных осложнений, получаемым эффектом. При стабилизации процесса или получении ремиссии, когда размеры лимфоузлов стали нормальными, в крови и костном мозге нормализовалось количество лимфоцитов, следует перейти к поддерживающей терапии. Лучшие результаты мы получали при прерывистой терапии циклофосфаном (см. выше), которая может длиться многие годы. Наряду с этим, могут проводиться курсы флударабин+циклофосфан или флударабин+циклофосфан+митоксантрон. Они дают большой процент ремиссий, в том числе при резистентности к CNOP.

Костномозговая форма ХЛЛ в классификации ВОЗ 2001 г. не выделена. Впервые опухоль описана в 1937 г. E. Storti. Очень редкая форма. Субстрат опухоли в трепанате представлен диффузными разрастаниями зрелых лимфоцитов с гомогенным ядерным хроматином, полностью (или почти полностью) вытесняющими нормальный костный мозг. Эта форма характеризуется быстро прогрессирующей панцитопенией. Лимфоузлы не увеличены, селезенка, как правило, не увеличена. Перерождение в саркому не описано, иммунофенотип не изучен. Курсовая полихимиотерапия по программе VAMP позволяет добиваться ремиссии [8].

Пролимфоцитарная форма ХЛЛ в классификации ВОЗ 2001 г. выделена под тем же названием как отдельная нозологическая форма с вариантами. В анализах крови невысокий лимфатический лейкоцитоз. В мазке крови преобладают пролимфоциты. Селезенка обычно увеличена, лимфоаденопатия умеренная. Пролимфоцитарной форме В-клеточного хронического лимфолейкоза иногда сопутствует моноклональная секреция (обычно - IgM). Иммунофенотип соответствует ХЛЛ, но CD23 чаще отсутствует. Дифференциальный диагноз проводят с Т-клеточным хроническим пролимфоцитарным лейкозом (для определения линейной принадлежности опухоли необходимо иммунофенотипирование) и В-клеточным пролимфоцитарным лейкозом (отдельная нозология с другим фенотипом).

Лечение хронического лимфолейкоза

Подробный исторический обзор терапии хронического лимфолейкоза дан в книге [5]. Разно-

образие методов лечения этой опухоли, отсутствие стандартной схемы обусловлено выраженной неоднородностью патологии, наличием большого числа выделяемых и невыделяемых вариантов ее течения. Вместе с тем надо помнить, что и старые и новые схемы терапии, и те из них, которые позволяют добиться гематологической ремиссии в каком-то проценте случаев, даже в однородной группе больных плохо воспроизводимы.

На выбор терапевтической программы первой линии может оказывать влияние комплекс прогностических факторов. Отягощающими являются: молодой возраст (около 30-40 лет), раннее появление симптомов интоксикации, быстрый рост опухолевой массы, раннее угнетение нормальных ростков кроветворения и снижение уровня нормальных иммуноглобулинов, прогрессирующее похудание. Кроме этих клинических признаков на прогнозе сказываются и другие показатели. Так, неблагоприятное прогностическое значение имеют: трисомия 12, делеция 11q22-23, мутация гена p53 и появление субклонов, экспрессия опухолевыми клетками CD38, а также повышенные уровни IL-6, IL-10, β_2 -микроглобулина и ЛДГ [42].

При наиболее часто встречающейся прогрессирующей форме ХЛЛ у большинства больных начало заболевания лишено клинических проявлений и до признаков интоксикации - слабость, потливость, повышенная утомляемость, - до значительного подъема уровня лейкоцитов - $50-100 \times 10^9/\text{л}$ (эта цифра при существенном отклонении или, напротив, полностью сохранном соматическом статусе может меняться и в ту, и в другую сторону) цитостатическая терапия не назначается.

Есть два старых традиционных подхода к первоначальной цитостатической терапии:

1. При сравнительно быстром росте числа лейкоцитов на фоне умеренной лимфоаденопатии назначается лейкеран.
2. При выраженной лимфоаденопатии на фоне умеренного лейкоцитоза назначается циклофосфан (эндоксан).

Дозы препаратов соответственно: лейкеран 4-10 мг 1 раз в день, циклофосфан (эндоксан) 200-400 мг внутрь 1 раз в день. Эффект оценивается по ведущим симптомам. При высоком лейкоцитозе необходимо получить его снижение до приемлемых цифр - $20-50 \times 10^9/\text{л}$ (или несколько выше), но при исчезновении или выраженном уменьшении признаков интоксикации. При значительной и нарастающей лимфоаденопатии от циклофосфана (или лейкерана) необходимо получить ответ в виде уменьшения размеров узлов и их стабилизации. Невозможно назвать должные размеры

этих уменьшенных лимфоузлов. Ставить задачу полной нормализации их величины не следует, хотя изредка (чаще в отдельных группах лимфоузлов) это может иметь место. После достижения принципиального клинического улучшения, возврата больного к привычному образу жизни назначается терапия поддержания. Целесообразно назначение меньших доз с увеличенными интервалами приема того же препарата, который был использован для индукции клинической компенсации. Лейкеран может назначаться в дозах 4-8 мг через день. Прерывистая терапия циклофосфаном (эндоксан внутрь) была предложена М.Д. Бриллиант в следующих вариантах: 200 или 300 или 400 мг препарата 1 раз в день через день в течение 10 дней внутрь (5 приемов). Затем следует 2-недельный, реже 4-недельный перерыв. Потом вновь дается эндоксан в том же режиме с тем же перерывом. Такие курсы оказались эффективными при разных формах ХЛЛ (в качестве поддерживающей терапии они были эффективны и при опухолевой форме, и при лимфоцитоме селезенки, преимущественно после спленэктомии) на протяжении многих лет.

Иногда вместо сдерживающего лечения лейкераном используются его прерывистые курсы и высокие дозы - однократно до 40-60 мг в день с интервалом в 3-4 недели.

До последнего времени сохраняется традиционный подход к терапии хронического лимфолейкоза, где лозунг "не навреди" остается доминирующим. Например, старый, но один из ведущих препаратов в лечении этой опухоли - хлорбутин (лейкеран), иногда вызывает у врача желание получить лучший, более полный эффект за счет увеличения разовой дозы (допустим, доведя ее до 20 мг). Действительно, в большинстве случаев ожидаемый результат будет получен. Но в небольшом проценте случаев разовьется длительный агранулоцитоз с высокой вероятностью смертельного исхода. Если риск опасного осложнения оправдан в терапии острых лейкозов, так как, только пройдя этот этап лечения можно добиться выздоровления, то при ХЛЛ этот риск не оправдан. Вылечить хлорбутином, даже в высокой дозе, больного нельзя, а радующий врача эффект терапии - глубина снижения лейкоцитоза, уменьшение размеров лимфоузлов - отношения к качеству и к продолжительности жизни не имеет. Все дело в том, что хронический лимфолейкоз - опухоль не злокачественная, а доброкачественная, многие годы не образующая опухолевых субклонов, и поэтому не выходящая из-под контроля одних и тех же цитостатических препаратов, позволяющих сохранять удовлетворительное качество жизни.

Среди всех описанных выше форм хронического лимфолейкоза нам удавалось добиваться ремиссии без большого риска потерять больного от осложнений агранулоцитоза, только при опухолевой форме и *lymphadenia ossium*. Именно в связи с таким риском, с одной стороны, преимущественно пожилым возрастом больных и возможностью существенно продлить им жизнь на нерадикальной терапии - с другой, - основывается тактика первично сдерживающего лечения, которая много лет назад была предложена И.А. Кассирским и разработана М.А. Волковой [5]. Примерно тогда же В.Н. Лебедев [11] выдвинул тезис о необходимости добиваться социальной компенсации этих больных, сохраняя им привычный образ жизни, часто - трудоспособность.

Программы полихимиотерапии - CHOP, COP, CAP, M-2 и др., флударабин, - в качестве терапии *1-й линии* в большинстве случаев нами не используются из-за существенного ухудшения качества жизни при малой надежде на увеличение ее продолжительности. Вместе с тем надо подчеркнуть, что встречаются случаи хронического лимфолейкоза, которые с самого начала являют признаки выраженной тяжести: быстро растет лейкоцитоз, интоксикация при умеренной или отсутствующей лимфоаденопатии, незначительном увеличении селезенки или, напротив, быстро растут лимфоузлы, селезенка. Монохимиотерапия лейкераном, циклофосфаном обычно оказывается неэффективной. В таких случаях (это могут быть молодые люди) именно флударабин позволял получать полные ремиссии, которые тянулись месяцы и годы.

Появление флударабина внесло существенные коррективы в тактику терапевтического выжидания при ХЛЛ, так как препарат в определенном проценте случаев позволял добиться полной или частичной ремиссии. Однако надежды на излечение не оправдались. Лечение может осложниться появлением специфических для флударабина иммуносупрессивных состояний, проявляющихся тяжелыми инфекциями. В дальнейшем оказалось, что ремиссии непродолжительны и не превышают 21 месяц. Включение в лечение антрациклиновых антибиотиков повышает процент полных ремиссий, но при этом значительно возрастает частота инфекционных осложнений [20].

В последнее время в лечении ХЛЛ наиболее широко используются 3 программы полихимиотерапии, основанные на комбинировании флударабина, митоксантрона, циклофосфана, дексаметазона. Показано, что присоединение циклофосфана к флударабину существенно улучшает результаты лечения. Комбинированная терапия флуда-

рабином и циклофосфаном или митоксантроном или же наиболее эффективная схема флударабин-митоксантрон-циклофосфан позволяют получить полную ремиссию в 30 и 50% случаев у предлеченных больных, соответственно [61]. Сравнение эффективности антрациклинсодержащих курсов CAP, CNOP и FAMP в развернутой стадии прогрессирующей формы ХЛЛ показало, что количество ремиссий было больше при использовании флударабина (CAP - 15,2%; CNOP - 29,6%; FAMP - 40,1%), но медиана выживаемости больных существенно не отличалась - 70, 67 и 69 месяцев соответственно [53].

Осложнения от курсов, содержащих флударабин, были существенными. Так, при сочетании только с циклофосфаном наблюдался выраженный агранулоцитоз у 48% больных, пневмония и сепсис - у 25% больных, лихорадка неясного генеза - еще у 25%. Причем лихорадка, пневмония и сепсис наблюдались чаще у больных, рефрактерных к флударабину [18].

Стало ясно, что ранее известная гетерогенность болезни, именуемой "хронический лимфолейкоз", потребует дальнейшего подразделения на формы, часть которых целесообразно лечить флударабином безотносительно к, быть может, благополучной картине болезни на первых порах. Иными словами, для этих, пока еще плохо выделенных форм хронического лимфолейкоза, наступает пора применения той лечебной тактики, которая стала традиционной в отношении злокачественных опухолей системы крови - острых лейкозов, гематосарком, а из доброкачественных - для волосатоклеточного лейкоза (в последнее время): установление диагноза определяет начало терапии.

Из препаратов, поступающих в клинику в течение последних лет, при лимфолейкозе использовались гемцитабин и кладрибин. Последний препарат показал достаточно хорошую эффективность.

Кладрибин (2-chlorodeoxyadenosine) был эффективен у 31-68% устойчивых и рецидивных больных. У первичных больных положительный ответ был в 56-82%, а полная ремиссия - в 10-47% случаев. При повторном лечении положительный ответ наблюдали у 100% больных, пока неясным остается влияние препарата на выживаемость [67]. Согласно другим сообщениям, лечение кладрибином приводит к 80-96% ответа и 20-33% полных ремиссий. Протокол лечения включает 6 курсов внутривенного введения циклофосфамида (1 г/м^2) и преднизолона внутрь (100 мг/м^2 в день в течение 5 дней) и следом за 2 из 6 курсов - введения 2-chlorodeoxyadenosine (5 мг/м^2 в день

в течение 5 дней) [72].

Имеются сообщения, что появление мабтеры (химерные антитела против поверхностного В-клеточного антигена CD20, - ритуксимаб) существенно изменило программу лечения ХЛЛ [45]. Однако при монотерапии мабтерой (4 внутривенных вливания в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю) наблюдается уменьшение массы опухоли лишь на короткое время, что может быть связано с особенностями опухолевых В-клеток [24, 51].

Для лечения хронического лимфолейкоза используются антитела Campath-1H (anti-CD52) в монотерапии или в комбинации с мабтерой - для вариантов, устойчивых к флударабину. Положительный ответ наблюдается в 20% случаев [51, 60]. Лечение моноклональными антителами требует раннего профилактического назначения антибактериальной терапии в связи с развитием глубокого иммунодефицита.

Для молодых пациентов с плохим прогнозом может быть обсужден вопрос о применении ауто- и аллогенной трансплантации. Процент полных ремиссий после аутооттрансплантаций составляет 80%, а 4-летняя общая выживаемость колеблется в пределах 50-80% без достижения плато [50, 31]. Наличие минимальной остаточной болезни является предвестником рецидива [56, 36]. Аллогенная трансплантация характеризуется высокой летальностью (25-50%), главным образом связанной с реакцией трансплантат против хозяина, как острой, так и хронической. Общий ответ составляет около 80%. Особенностью аллотрансплантации является возможность получения ремиссий у пациентов, рефрактерных к ранее проводимой терапии, в том числе аналогами пуринов [58, 36].

Лечение осложнений хронического лимфолейкоза. При появлении высокой инфекционности, чаще всего выражающейся в рецидивирующих пневмониях, очень важно проводить антибиотическую терапию в дозах и сроках, обеспечивающих полное выздоровление. Должны стойко нормализоваться температура, исчезнуть спровоцированная пневмонией потливость, одышка, выраженная слабость, исчезнуть физикальные признаки воспаления легких (влажные звучные локальные хрипы на фоне бронхиального дыхания), затемнение в легких на рентгенограмме, если оно было. Надо помнить, что при глубокой гранулоцитопении воспаление легких может рентгенологически не обнаруживаться, а аускультативная симптоматика может быть атипичной: жесткое или бронхиальное дыхание, единичные сухие хрипы, отсутствие влажных звучных хрипов. При неполной эффективности антибиотической терапии следует вводить внутривенно иммуноглобулин. Мно-

гие годы мы с успехом для предупреждения повторных инфекций у таких больных применяли донорский иммуноглобулин внутримышечно в дозе 4,5 мл через день (по-видимому, это единственный случай, где мы пользовались внутримышечным введением медикамента: внутримышечные инъекции больным с тяжелой иммуносупрессией противопоказаны).

В последние годы у этих больных стал чаще встречаться туберкулез легких. Обычно он отличается упорством течения, требующим назначения сразу 4-5 туберкулостатических препаратов. При наличии показаний этим больным должна проводиться цитостатическая терапия на фоне лечения туберкулостатиками.

Особые трудности связаны с лечением осложнений, полученных на цитостатической терапии: активация цитомегаловирусной, герпетической инфекции, грибковых и бактериальных поражений, резистентных ко многим препаратам.

Гемолитические и иные цитолитические кризы лечат назначением стероидных гормонов в обычных дозах - преднизолон 60 мг в сутки в течение месяца. Сам по себе преднизолон в качестве лечебного средства при длительной терапии ХЛЛ крайне опасен своим иммуносупрессивным эффектом. Ю.И. Лорие говорил, что преднизолон таким больным противопоказан. Обычным следствием его назначения является быстрое сокращение размеров лимфоузлов и селезенки при росте уровня лейкоцитов. И тот, и другой эффект не бывает стойким. Отмена стероидных гормонов, используемых в программах COP, CHOP и других, именно у больных хроническим лимфолейкозом часто сопровождается подъемом температуры до фебрильных цифр. Поэтому при использовании этих курсов терапии приходится отменять преднизолон постепенно, начиная это снижение за 2-3 дня до конца курса. При глубокой тромбоцитопении и неэффективности стероидных гормонов может оказаться полезной комбинация их с винкристином, программа VAMP (8-дневные курсы), которая бывает эффективна и при рецидиве гемолиза после脾эктомии. Безусловно, показан преднизолон при отеке ротоглотки или носоглотки, возникающем при опухоли Вальдейерова кольца.

При ХЛЛ часто приходится прибегать к спленэктомии. Показаниями к операции являются:

- гемолитические кризы при нестойком эффекте терапии стероидными гормонами,
- тромбоцитопения, сопровождающаяся геморрагическим синдромом, не устраняемая 1-2 курсами стероидных гормонов,
- падение уровня гранулоцитов до нуля,

- большие размеры селезенки, появление в ней болевых ощущений, инфарктов.

Спленэктомию весьма желательно выполнять в специализированном гематологическом стационаре. Удаленная селезенка подвергается тщательному гистологическому и цитологическому исследованию (берут много кусочков из подозрительных мест) на предмет возможной саркомной трансформации.

Показания к госпитализации. Необходимо всеми силами стараться удерживать этих больных вне гематологического стационара, где слишком велика опасность "подхватить" агрессивную госпитальную инфекцию. Основное лечение больных ХЛЛ проводится амбулаторно. Но иногда от начальных проявлений катара верхних дыхательных путей до септического шока проходят часы, что обусловлено вторичным иммунодефицитом.

Безусловным показанием к госпитализации является воспаление легких, а также подъем температуры выше 38°C независимо от выявления или невыявления очага инфекции. Дома лечить таких больных антибиотиками, а они в этом случае показаны, опасно, так как можно пропустить развивающийся септический шок. Любой цитолитический криз - гемолиз, тромбоцитопения, агранулоцитоз - также является прямым показанием к госпитализации в специализированный стационар. Необходимо оговориться, что вообще больным хроническим лимфолейкозом даже по поводу неспецифической патологии целесообразно ложиться только в гематологическое отделение или в стационар, где оно существует.

Почти все программы химиотерапии могут проводиться амбулаторно при условии, что в случае осложнений, подъема температуры, появления болей в горле, развития опоясывающего лишая, грибковой инфекции и т.п. больные без каких-либо проволочек, в считанные часы, даже ночью могут поступить в наблюдающий их стационар. Направление на госпитализацию у больных, находящихся на химиотерапии, всегда должно быть на руках или в приемном отделении стационара.

Специальный вопрос - о трудоспособности и инвалидности больных ХЛЛ. Ни в коем случае не следует его решать, исходя из названия болезни. Профессии, не связанные с тяжелым физическим трудом, в большинстве случаев не сказываются на трудоспособности больных на стадии начальных проявлений. Но даже на фоне проводимой цитостатической терапии в описанных дозах лейкокерана и циклофосфана у огромного большинства лиц умственного труда полностью или в основном сохраняется возможность продолжать свою привычную работу. Многие наши больные на фоне

этой терапии ездят в зарубежные командировки, выступают с докладами. Снижение трудовой активности, навязанная инвалидностью гиподинамия плохо сказываются на течении процесса. Выдача больничного листа и перевод на инвалидность должны ориентироваться на фактические соматические нарушения здоровья, а не на количество лейкоцитов, и тем более не на название болезни.

Часто возникает вопрос о возможности отдыха на южных курортах. Здесь следует помнить, что больным категорически запрещена инсоляция. Страшна не жара (пациенты могут ходить в сауну), а ультрафиолетовое облучение, которое, подавляя клетки Лангерганса в коже, может буквально взорвать все течение болезни, спровоцировать наступление терминальной стадии. Но само по себе пребывание на юге (желательно - вне летних месяцев), больным не противопоказано, равно как и купание в море.

Фолликулярная лимфома

(лимфома из клеток центра фолликула - классификация ВОЗ 2001 г., centrofollicular lymphoma)

Понятие "фолликулярная лимфома" объединяет группу опухолей лимфатической системы, субстратом которых служат клетки центра фолликула. Заболевают преимущественно взрослые, медиана возраста 59 лет. Широко распространена в США и странах Западной Европы (35% среди других лимфатических опухолей), в России встречается реже.

Клиника. Характерно поражение периферических, средостенных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов, селезенки, костного мозга. У большинства больных с поражением костного мозга опухолевые клетки удается выявить в периферической крови. Лимфатические узлы плотно-эластической консистенции, подвижные. Появление лимфоузлов каменной плотности или "вколоченных", отеков или синдромов сдавления свидетельствует о саркомной трансформации. Экстранодальное расположение опухоли связано с ее генерализацией, но изредка встречается как первичное поражение, например, первичная фолликулярная лимфома кожи. Эта лимфома состоит из клеток центра фолликулов, однако BCL-2 не определяется, и потому связь с нодальной фолликулярной лимфомой не доказана. Опухоль поражает голову, шею, длительно оставаясь локализованной в коже.

Морфология. В классификации ВОЗ (2001 г.) предлагается выделять три типа роста опухоли в лимфоузле: нодулярный, нодулярно-диффузный,

диффузный. При этом опухоль может быть представлена разными по степени зрелости клетками. В зависимости от клеточного состава фолликулярные лимфомы предлагают подразделять на три градации:

- I - зрелоклеточный состав - абсолютное число крупных омоложденных клеток в 10 опухолевых фолликулоподобных структурах не превышает 5 при объективе светового микроскопа x40;
- II - со смешанным клеточным составом (6-15 крупных клеток);
- III - саркомный тип (более 15 омоложденных клеток);

IIIa - встречаются и зрелые клетки-центроциты, IIIb - саркомные клетки образуют пласты.

II и III градации неоднородны не только морфологически. Почти 50% случаев градации IIIb - CD10 негативны, лишь в 13% выявляется характерная для фолликулярных лимфом транслокация 14:18, напротив, в 44% случаев определяется разрыв 3q27. Омоложенный клеточный состав предполагает худший прогноз и более интенсивное лечение. Однако необходимо учитывать не только количество крупных клеток, но и оценивать степень клеточного атипизма и полиморфизма, количество митозов, уровень Ki-67, кариотип (вид и количество хромосомных аномалий), а также локализацию лимфоузлов, их консистенцию, подвижность, быстроту роста, общее состояние больного.

В биопсированном лимфоузле отмечается разрастание фолликулов, обычно не только в корковой, но и в мозговой зоне (рис. 17). Фолликулы крупные, имеют суженную мантию, в которой находятся неопухолевые клетки. Очень часто патогистолог эту картину трактует как "реактивный лимфаденит". Но следует подчеркнуть, что ман-

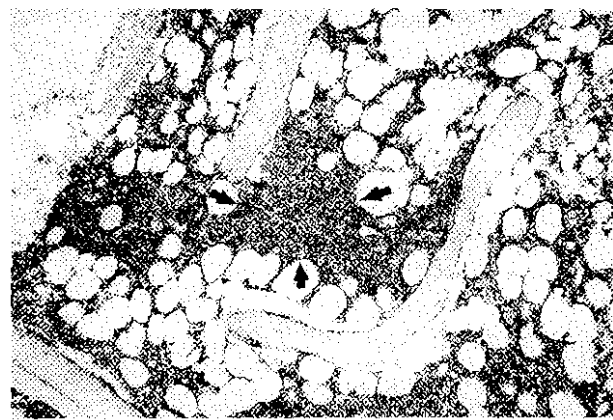


Рис. 17. Лимфоцитома селезенки (гистологический срез трепанобиоптата, об. x5). Очаговый тип зрелоклеточной лимфоидной пролиферации в костном мозге (пролиферат выделен стрелками).

тия может и отсутствовать. В отпечатке на зрелоклеточной стадии преобладают лимфоидные клетки. При перерождении в саркому в отпечатке появляются атипичные, с молодыми ядрами клетки. Их представительство в отпечатках может быть невелико, поскольку опухолевый фолликул окружен зрелыми клетками, большая часть которых при приготовлении отпечатка остается на стекле. В лимфоузле рост клеток может быть диффузным. Редко встречается лимфома из мелких лимфоцитов с небольшой примесью крупных клеток с диффузным типом роста, без признаков фолликулярности, несущих иммунофенотип клеток центра фолликулов (пан-В-клеточные, SIg+, CD10+, BCL2+, BCL6+).

Фолликулярная лимфома, как правило, на той или иной стадии поражает костный мозг. Генерализацию определить не всегда легко. Поражение костного мозга обычно очаговое, и иногда не выявляется при трепанобиопсии, поэтому необходимо делать радиоизотопное сканирование и МРТ костей скелета, а также определять в биопсированном материале реаранжировку генов и t(14;18). Целесообразно обращать внимание на следующие прогностические факторы: уровень β_2 -микроглобулина выше 3 мг/л, сывороточный альбумин ниже 35 г/л. При фолликулярной лимфоме, трансформировавшейся в лимфосаркому в лимфоузлах или селезенке, в костном мозге могут сохраняться круглые пролифераты из морфологически зрелых лимфоидных клеток. Интенсивная полихимиотерапия может дать полную клиническую ремиссию саркомной пролиферации. Однако при этом в костном мозге могут оставаться мелкие пролифераты лимфоцитов, клонально идентичных саркоме.

Цитогенетика. Для лимфомы из клеток центра фолликула характерна транслокация t(14;18)(q32;q21) [18]. Это реаранжировка bcl-2 гена с геном тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH). Гибридный ген bcl-2/IgH продуцирует гибридную mRNA и в конечном счете высокий уровень нормального BCL-2 протеина. Белок BCL-2 дает преимущество клеткам этой опухоли, так как блокирует запрограммированную клеточную гибель и приводит к выживанию t(14;18) несущих клеток. Почти у 90% пациентов t(14;18) не является единственной [27]. В ходе опухолевой прогрессии могут появляться +7, del6q del9p del17p t(8;14)(q24;q21).

Иммунофенотип. Опухолевые клетки экспрессируют общие В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a). Характерна экспрессия антигена CD10 и поверхностных иммуноглобулинов (SIgM+/-, SIgD>IgG>IgA); антиген CD5 не

экспрессируется. В процессе злокачественного перерождения фолликулярной лимфомы могут исчезать клетки, экспрессирующие характерный для этой опухоли антиген CD10. Вместо них возможно появление клеток, экспрессирующих антигены CD21+ и CD23+, свойственные фолликулярным дендритным клеткам, а также (CD23) для хронического лимфолейкоза. Для дифференциальной диагностики с реактивной фолликулярной гиперплазией большую ценность представляет определение антиапоптотического протеина BCL-2, который выявляется при этой опухоли, окрашивая клетки центра фолликула (рис. 18), но отсутствует при реактивной фолликулярной гиперплазии [11].

В группе фолликулярных лимфом встречается центрофолликулярная форма, при которой опухолевые клетки располагаются в центре размножения фолликула, сохраняя мантию, состоящую из неопухолевых клеток. Мы хорошо знаем такую опухоль в саркомном варианте. Но необходимо выяснить возможность ее существования в зрелоклеточном варианте. Возможно, это и есть ранее описывавшаяся макрофолликулярная лимфома Брилля-Симмерса.

Лечение фолликулярных лимфом находится в стадии разработки, несмотря на большое количество публикаций в последние 30 лет. Многие исследования при анализе включали другие типы лимфом в связи со сложностью их разграничения. Сказывались недостатки гистологических классификаций этого периода. Во многих обзорах при анализе результатов лечения не учитывались морфологические особенности фолликулярных лимфом, что диктует необходимость критического отношения к большинству публикуемых данных. Анализ рандомизированных исследований различных видов терапии в разных стадиях фолликулярных лимфом проведен P. Soubeyran [26].

В выборе тактики лечения необходимо учитывать распространенность процесса и морфологические особенности (градацию, характер роста). Вероятно, результаты лечения зависят от особенностей иммунофенотипа и кариологических нарушений, однако на сегодняшний день этот вопрос проанализирован недостаточно. При локальном процессе можно ограничиться облучением вовлеченных зон. Это обеспечивает 10-летнюю безрецидивную выживаемость в 44-49 % случаев и общую 10-летнюю выживаемость - 56-64%. [25]. В самом крупном исследовании Masmanus M.P. 20-летняя безрецидивная выживаемость составила 37% [12].

В работе [26] 26 больным в I₀ стадии лечения после биопсии единственного опухолевого лим-

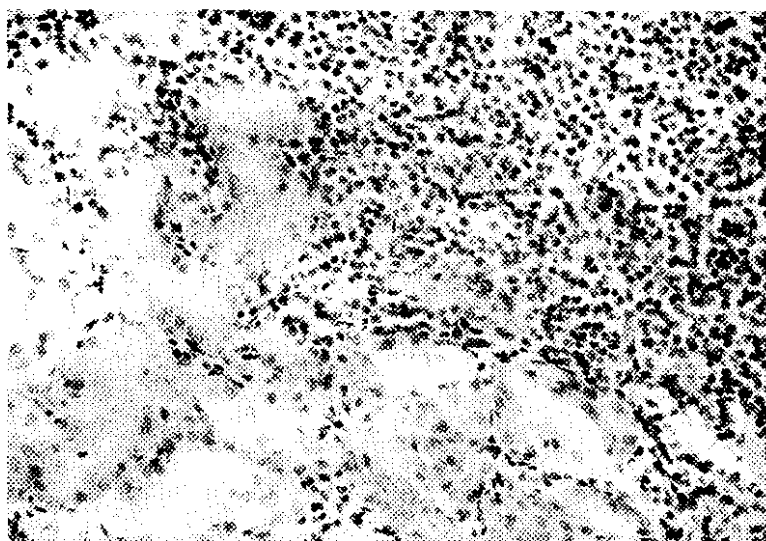
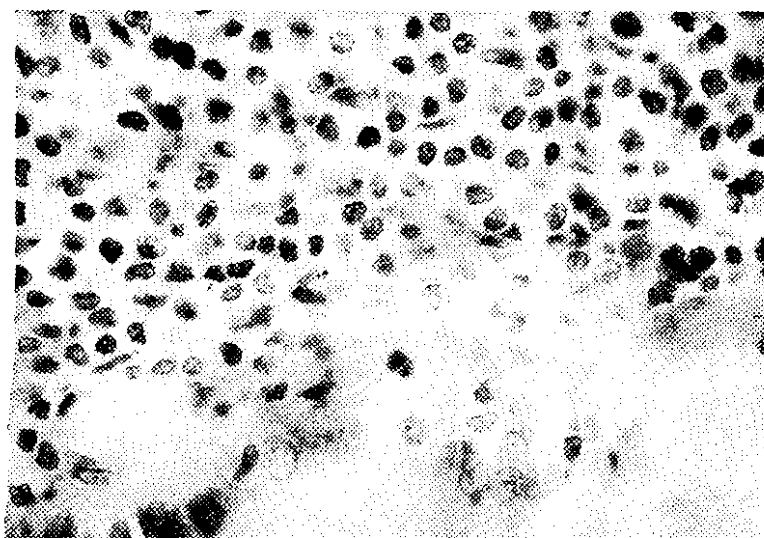


Рис. 18а. Лимфоцитома желудка (гистологический срез, об. х20). В подслизистом слое видно массивное разрастание лимфоидных клеток с плотными ядрами.

Рис. 18б. Тот же препарат (об. х63, имм.). Опухолевые клетки однотипны, имеют плотные ядра.



фатического узла не проводилось, при этом у 50% больных безрецидивная выживаемость составила 6,3 года, а в 1/3 случаев развились локальные рецидивы.

Результаты облучения по радикальной программе не превосходят таковые при облучении только вовлеченных зон [19]. Комбинирование облучения (как на вовлеченные зоны, так и по радикальной программе) с курсами CVP не имеет преимуществ перед лучевой терапией без химиопрепаратов. Различия в общей и бессобытийной выживаемости незначительны [3].

Сравнение двух программ лечения CVP и СНОР с лучевой терапией удалось проанализировать только в группах, объединяющих все зрелоклеточные лимфомы. Достоверных различий не найдено. В настоящее время предлагается в качестве стандарта облучение в дозе 40 Гр на вовлеченные зоны с классическим фракционированием.

Единого мнения по лечению продвинутых стадий фолликулярных лимфом (III-IV) нет. Данные противоречивы, процент полных ремиссий мал, вероятно, он зависит не столько от распространенности опухоли, сколько от ее омоложенности. Аналитических обзоров недостаточно, поэтому приходится ориентироваться на общие сведения об эффективности тех или иных программ. Применение курсов CVP, СНОР, СНОР-BCG и СНОР-подобных не имеет преимуществ перед монохимиотерапией при зрелоклеточной составе опухоли. Общая выживаемость составляет 42-68% [9, 10].

Нет необходимости начинать лечение сразу после постановки диагноза больным без В-симптомов. Выжидательная тактика не снижает общую выживаемость больных [2].

У непредлеченных больных в качестве терапии первой линии наиболее эффективно применение флударабина в сочетании с митоксантро-

ном и/или циклофосфаном. Количество полных ремиссий достигает 89% [7, 5]. Сведения о различиях в выживаемости не достоверны.

Если опухоль представлена в гистологическом и цитологическом препаратах зрелыми лимфоидными элементами, а примесь крупных клеток не превышает 5% и нет грубо атипичных клеток в отпечатке, можно ограничиться монотерапией хлорбутином, или циклофосфаном, или флударабином, или их сочетанием с преднизолоном с последующим подключением мабтеры (моноклональных анти-CD20 антител), применение которых у нелеченых больных позволяет получить 79% полных ремиссий [4].

При наличии одного или двух-трех рядом лежащих опухолевых узлов, их целесообразно удалить, а зону поражения облучить в суммарной дозе 30 Гр.

При получении полного эффекта - признаков опухолевого роста нет - можно либо оставить больного под наблюдением, либо проводить поддерживающую терапию INF α в дозе не менее 9 млн МЕ в неделю в течение 12-18 месяцев (И.В. Поддубная, 2001).

В III градации применение курсов полихимиотерапии CHOP и CHOP в сочетании с INF α дает значительно лучшую общую выживаемость, чем лечение без антрациклинов.

При рецидиве следует учитывать гистологическую и цитологическую картину опухоли, ее распространенность, скорость роста опухолевой массы, спаянность опухоли с окружающими тканями, выраженность интоксикации, возраст и соматический статус пациента. Если опухоль сохраняет зрелоклеточный состав, а при кариологическом исследовании (оно необходимо) субклоны не обнаружены, можно ограничиться монотерапией флударабином, либо в комбинации с антрациклинами или циклофосфаном, мабтерой (при выборе химиотерапии необходимо учитывать предшествующее лечение и продолжительность клинико-гематологической ремиссии), либо провести 6 курсов CHOP, возможно с мабтерой.

По-видимому, такая же тактика целесообразна и при лечении опухоли в переходной II стадии, когда в гистологическом препарате число крупных клеток превышает 5%, а в отпечатке встречаются немногочисленные атипичные саркомные клетки.

Если же имеет место переход опухоли в стадию злокачественного роста - III гистологическую градацию - когда выявляется 15% и более атипичных крупных клеток или они дают уже диффузный солидный рост, необходимо проведение курсов полихимиотерапии по принципам лечения

крупноклеточных сарком: CHOP, платиносодержащие курсы, DHAP, ECHAP, Dexa-BEAM и др. Здесь необходимо напомнить о важности цитологического анализа отпечатков опухолевого узла. В отпечатке переход в злокачественную стадию фолликулярной лимфомы будет представлен атипичными саркомными клетками.

Интенсификации лечения с последующей аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток крови или ТКМ, возможно, следует отдать предпочтение при саркомных вариантах фолликулярных лимфом у больных моложе 60 лет. 10-летняя выживаемость по данным S. J. Horning [8] составляет 86%, рецидивировать 30% больных.

Наилучшие результаты получены при трансплантации аутологичных стволовых клеток, очищенных *in vitro*, с помощью различных методик (определение остаточной болезни методом ПЦР на t(14;18)). При этом достигаются длительные, многолетние ремиссии заболевания. В противном случае большинство пациентов рецидивировать в различные сроки после трансплантации, так как даже при самых интенсивных режимах кондиционирования приходится переливать больному контаминированные опухолевыми клетками аутологичные стволовые клетки крови. Малые сроки наблюдения не позволяют в настоящее время говорить о преимуществах этого метода лечения [6].

Аллогенная NRV сопряжена с высокой летальностью от осложнений лечения (30-50%). Малое количество и небольшие сроки наблюдений не позволяют сделать выводы о целесообразности аллогенной трансплантации при фолликулярных лимфомах [14, 28].

Лимфома из клеток мантийной зоны

Лимфома из клеток мантийной зоны - агрессивная опухоль из морфологически зрелых CD5-позитивных В-клеток, характеризующихся транслокацией t(11;14)(q13;q32). Заболевание описано в середине 70-х годов С. Berard [3] и К. Lennert [19]. Впервые включена в REAL [11].

Патогенез. Первичным цитогенетическим нарушением является транслокация t(11;14)(q13;q32), происходящая в костномозговой клетке-предшественнице В-клеток [25] и являющаяся ошибкой процесса перестройки генов тяжелых цепей Ig. В результате транслокации ген, кодирующий белок циклин D1, переносится из локуса 11q13 в локус генов тяжелой цепи Ig (IgH) в 14q32 [27] и гиперэкспрессируется. Повышение экспрессии гена приводит к повышению синтеза кодируемого им белка. Циклины группы D являются основными промоторами транзита клетки из G1 в S-фазу клеточного цикла. В нормальных лим-

фоцитах эту функцию выполняет циклин D3, а в клетках этой опухоли - циклин D1. Этот белок образует комплекс с ферментами, циклинзависимыми киназами 4-го и 6-го типов (CDK4 и CDK6), который блокирует ретинобластомный протеин (pRb), подавляющий рост и пролиферацию клеток путем блокады транскрипционных факторов (E2F1). Патологически повышенное количество циклина D1 позволяет цитогенетически дефектным клеткам миновать контрольную точку апоптоза в G1 фазе клеточного цикла, что дает им преимущество в росте над нормальными клеточными аналогами, и приводит к их аккумуляции.

Прогрессия опухоли связана с появлением субклонов, в первую очередь появляются мутации генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме циклина D1 и циклинзависимых киназ (p15, p16, p21, pRb), и мутации проапоптозных генов (p53) [9].

Эпидемиология. В США частота лимфомы из клеток мантийной зоны составляет 2,5-4,0% от всех лимфом, в Европе 7-9% [2], в Японии - 5,9% [10]. Болеют, в основном, пожилые мужчины (средний возраст при установлении диагноза - 60 лет, М/Ж - 4:1).

Клиническая картина. Обычно уже в дебюте болезни выявляются генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия и умеренные симптомы интоксикации - субфебрильная температура, слабость, небольшое похудание. Лимфоузлы больше и плотнее, чем при ХЛЛ, но могут быть и тестоватой плотности. Часто поражаются лимфоузлы, не вовлекаемые при хроническом лимфолейкозе и фолликулярной лимфоме - подчелюстные, паховые, бедренные, медиастинальные (рис. 19). У каждого третьего больного обнаруживается опухолевое поражение миндалин Вальдейерова кольца и желудочно-кишечного тракта - инфильтрация и специфические язвы желудка, множественный лимфоматозный полипоз кишечника. Обнаружение последнего с большой долей вероятности свидетельствует в пользу диагноза лимфомы из клеток мантийной зоны [2]. Костный мозг, как правило, поражен, это нередко сопровождается умеренной анемией. У половины больных с поражением костного мозга имеется лейкомиэлоидоз - умеренный лейкоцитоз до $30-50 \times 10^9/\text{л}$ с лимфоцитозом 50-80%. Аутоиммунные цитопении, в отличие от хронического лимфолейкоза, нехарактерны.

У небольшой части больных, чаще у женщин, при первичном осмотре отсутствует поражение миндалин, желудочно-кишечного тракта, циркулирующие опухолевые клетки. Поражение костного мозга может также не обнаруживаться или оно

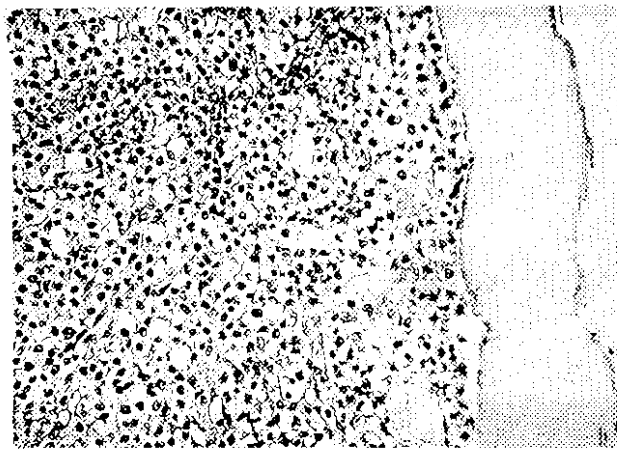


Рис. 19. Волосатоклеточный лейкоз (гистологический срез трепанобиоптата, об. x20). Характерное рыхлое расположение опухолевых клеток. Благодаря наличию вокруг них оптически пустых пространств и склероза костный мозг имеет своеобразный "сетчатый" рисунок.

носит очаговый, реже очагово-интерстициальный характер. Отличительной особенностью этой группы является массивное поражение отдельных групп лимфоузлов, часто бедренных или забрюшинных.

При первичном бластоидном варианте лимфомы в клинической картине всегда доминируют массивная, нередко болезненная спленомегалия и симптомы интоксикации. При этом лимфаденопатия может быть умеренной и преимущественно висцеральной. На первых этапах поражение костного мозга и циркулирующих опухолевых клеток может не определяться, но в течение ближайших 2-3 недель обнаруживается и массивное поражение костного мозга, и циркулирующие атипичные и полиморфные опухолевые клетки в периферической крови.

Другие экстранодальные поражения (ЦНС, плевра и легкие, кожа, перикард, мочевого пузыря, щитовидная железа, конъюнктивы, простата, мышцы и периферические нервы) обнаруживаются не более чем у 5% больных.

У 10% больных имеются другие опухоли (кожи, молочной железы, простаты и щитовидной железы), обычно они развиваются раньше дебюта лимфомы [26].

Диагностика. Диагностика комплексная и включает в себя характерные клинические признаки (умеренную интоксикацию, генерализованную лимфаденопатию, спленомегалию, поражение Вальдейерова кольца и желудочно-кишечного тракта, невысокий лимфатический лейкоцитоз), соотносимую морфологическую картину, типичный иммунофенотип и наличие $t(11;14)(q13;q32)$

по результатам цитогенетического исследования или гиперэкспрессии циклина D1 по данным ПЦР, иммуногистохимии, иммуноблотинга или проточной цитофотометрии (рис. 20).

Диагноз лимфомы из клеток мантийной зоны

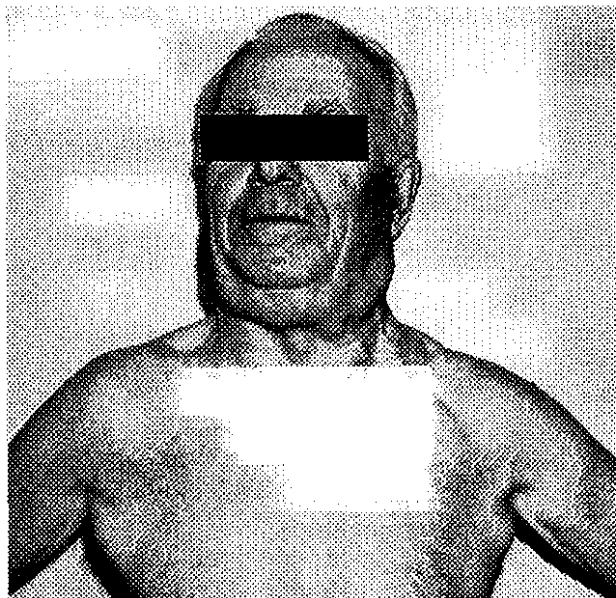


Рис. 20. Лимфома из клеток мантийной зоны. Виден массивный опухолевый конгломерат, образованный подчелюстными и верхнешейными лимфоузлами.

только по экстранодальным поражениям не устанавливается [2]. Тип роста лимфомы из клеток мантийной зоны в лимфоузле обычно диффузный или нодулярный с весьма неопределенными границами опухолевых узелков. Нодулярность присутствует у трети больных при первичной диагностике [2]. Реже наблюдается изолированный рост в пределах мантии вторичных фолликулов, которые, смыкаясь, сдавливают или облитерируют интерфолликулярные зоны. Нередко клетки опухоли образуют ряды, структуры, подобные тем, которые можно видеть в мантии вторичных фолликулов [10] (рис. 21).

В большинстве гистологически случаев опухоль состоит исключительно из малых или среднего размера лимфоидных клеток. Ядра их имеют неправильную форму, но в некоторых случаях клетки почти круглые, а иногда очень маленькие, напоминающие малые лимфоциты. Ядерный хроматин диспергирован, определяется слабо контурируемое ядрышко, цитоплазма узкая и бледная. Крупные трансформированные клетки с базофильной цитоплазмой на ранних стадиях болезни встречаются крайне редко или отсутствуют, но по мере прогрессии опухоли число их возрастает,

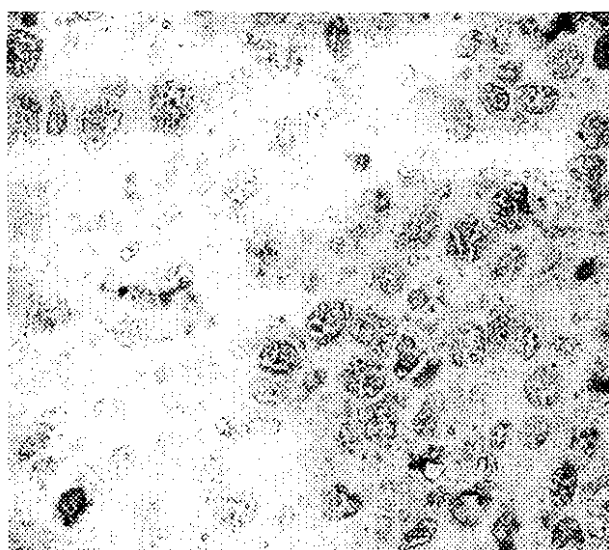


Рис. 21. Лимфома из клеток мантийной зоны (иммуногистохимический препарат лимфоузла, об. x40). Характерная положительная реакция ядер опухолевых клеток с антителами к белку Cyclin-D1.

что нередко требует проведения дифференциального диагноза с CD5-позитивной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. В финале заболевания у большинства больных выявляется трансформация в бластоидный вариант - клетки опухоли имеют вид бластов среднего размера, с мелкогранулярным хроматином и отчетливыми ядрышками. При этом отмечается большое число митозов и нередко картина "звездного неба". Этот вариант называется "бластоидным", чтобы подчеркнуть цитологическое сходство с костномозговыми лимфобластами, а не с большими трансформированными клетками (центробластами или иммунобластами) В-крупноклеточных лимфом. У небольшой части больных бластный (или бластоидный) вариант опухоли может диагностироваться уже при первом обращении.

В цитологических препаратах отпечатков лимфоузла - лимфоидные клетки среднего размера (15-20 микрон), с бледной или чуть базофильной цитоплазмой и округлым или неправильной формы ядром с диспергированным и мелкозернистым ядерным хроматином, четкой глыбчатости не отмечается. Предполагается, что такая структура ядерного хроматина является диагностической цитологической характеристикой лимфомы из клеток мантийной зоны [1].

Тип роста опухоли в костном мозге может быть как очаговым (чаще паратрабекулярным), так и очагово-интерстициальным или диффузным. Последний встречается у трети больных с поражен-

ем костного мозга [11]. Нередко отмечается дискордантность поражений костного мозга и лимфатического узла - зрелоклеточный состав костномозгового инфильтрата и "бластоидный" или крупноклеточный вариант опухоли в лимфоузле.

Селезенка поражена практически во всех случаях. Гистологически в ней обнаруживаются элементы нодулярного, мантийного или диффузного типа роста. Зона белой пульпы расширена за счет разрастания атипичных лимфоидных клеток (рис. 22).

Печень поражается так же часто, как и селе-

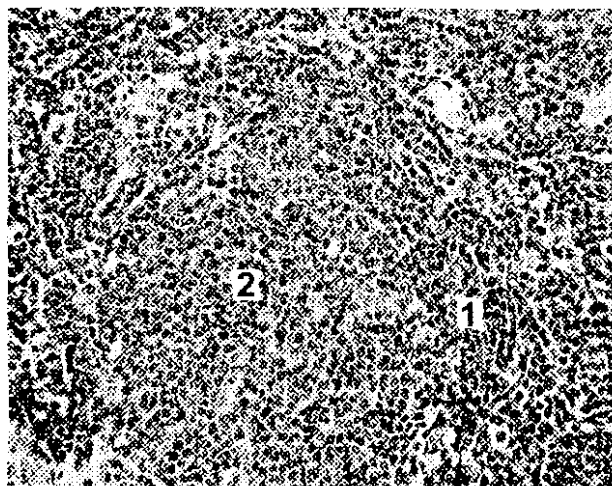


Рис. 22. Лимфома из клеток мантийной зоны (гистологический срез лимфоузла, об. х20).

Ряды опухолевых клеток, образующие своеобразные структуры ("вихри мантии"), однотипны и имеют достаточно плотное ядро (1). Центр очагового образования (2) также представлен опухолевыми клетками.

зенка, опухоль обычно располагается перипортально, изредка определяется очаговый рост в паренхиме.

Поражение слизистой желудочно-кишечного тракта, носовой полости и иногда миндалин может иметь вид лимфоэпителиоидных повреждений с фолликулярной колонизацией без плазматической дифференцировки или диффузной инфильтрации слизистой, подслизистой и мышечного слоев.

Иммунофенотип. Клетки опухоли экспрессируют пан-В-клеточные маркеры CD19, CD20 и в меньшей степени CD22 и FMC7, поверхностный иммуноглобулин IgM, реже IgM и IgD, антигены CD5 и CD43 и не экспрессируют антигены CD10 и CD23, не образуют розеток с эритроцитами мыши. Активационные антигены CD38, CD25 и CD71 экспрессируются в большинстве случаев. Пролиферативный индекс Ki-67 всегда выше, чем при хроническом лимфолейкозе, и в зависимости от ис-

следуемой ткани (кровь, костный мозг, лимфатический узел) составляет 2-10%. При первичном бластоидном варианте или при бластной трансформации исходно мелкоклеточной опухоли пролиферативный индекс может составлять 50-90%, иногда наблюдается аномальная экспрессия иммунологических маркеров - CD8 (антиген Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов) и CD10 [13]. Секретция моноклонального Ig наблюдается редко, обычно это IgM, у 30% больных выявляется белок Бенс-Джонса в моче.

Цитогенетика и молекулярная биология. Диагностической является транслокация t(11;14)(q13;q32). Методом FISH она выявляется почти в 100% случаев. Описаны редкие варианты транслокации t(2;11)(p11;q13) и t(11;22)(q13;q12), транслокации локусов PRAD1/CCND1 и генов легких цепей κ и λ на хромосомах 2 и 22 [16].

Вторичными цитогенетическими нарушениями являются del(13)(q14) - встречается в 50% случаев, del(11)(q22-q23) - в 30-50% случаев, +12/12q - в 30% случаев, del(17)(p13) - в 25% случаев и del(9)(p21) - в 40% случаев бластоидного варианта и в 5% случаев классического. Помимо этого, в 10-30% случаев определяются +3/3(q25-qter), del/t(1)(p21-23), t/dup(8)(q22-24), del(6)(q15-q21), del(6)(q25), del(8)(p21-p23). При бластоидном варианте обычно выявляется комплексный кариотип с гипердиплоидией [7].

При мелкоклеточном варианте опухоли гены вариабельных регионов иммуноглобулинов характеризуются отсутствием соматической гипермутации, но при бластоидном варианте этот анализ указывает на идущую или уже состоявшуюся соматическую гипермутацию [18], что предполагает наличие в пределах лимфомы из клеток мантийной зоны как минимум двух биологически различных форм.

Исследование экспрессии множества генов методом олигонуклеотидных биочипов свидетельствует о снижении экспрессии генов апоптоза и гиперэкспрессии антиапоптозных генов.

Течение болезни и лечение. Опухоль характеризуется высокой кинетической резистентностью - показатели среднего времени до прогрессии и средней выживаемости являются самыми короткими в группе В-клеточных лимфом.

Стандартная для других зрелых В-клеточных опухолей монотерапия хлорбутином, циклофосфаном, INF α не эффективна ни как индукционная, ни как поддерживающая терапия [24]. Аналоги пуринов более эффективны - применение флударабина и кладрибина приводит к преимущественно частичным ремиссиям у 20-30% больных, про-

должительность этих ремиссий не превышает 1 года [8, 12]. Такую же эффективность имеет и монотерапия терапевтическими моноклональными антителами - мабтера.

Применение курсовой полихимиотерапии COP, CNOP и CNOP-подобных режимов приводит к непродолжительным ремиссиям в 40-60% случаев. Полные клинико-гематологические ремиссии наблюдаются у 10-20% больных. Антрациклиновые препараты незначительно влияют на частоту ремиссий, но могут увеличивать ее продолжительность у больных, ответивших на терапию [24]. Больные, достигшие полной ремиссии, отличаются от остальной группы только по более длительному времени до прогрессии, а не по общей выживаемости. Комбинированная иммунохимиотерапия (мабтера + CNOP) приводит к 96% ремиссий, из них 48% полные, в том числе молекулярные. Однако время до прогрессии в группах с частичной, полной и молекулярной ремиссией было примерно одинаковым (14, 16 и 18 месяцев соответственно) [14]. Эти результаты свидетельствуют о необходимости более интенсивной химиотерапии в индукции ремиссии.

Рецидивы после полных ремиссий и продолжительных частичных ремиссий обычно злокачественны, сопровождаются В-симптомами, морфологически всегда характеризуются появлением крупноклеточного компонента, цитологически - выраженным полиморфизмом и атипией, цитогенетически - появлением множественных хромосомных нарушений, затрагивающих гены апоптоза и гены ингибиторов циклин-зависимых киназ. Рецидивы заболевания обычно химиорезистентны.

В последние годы получены обнадеживающие результаты применения высокодозной терапии с последующей алло- или аутотрансплантацией стволовых клеток [5, 17]. В то же время имеются сообщения о том, что высокодозная терапия не приводит к излечению и у большинства больных опухоль рецидивирует в среднем через 21 месяц.

В ГИЦ РАМН сегодня используется дифференцированный подход к терапии лимфомы из клеток мантийной зоны. Стратегия лечения больных моложе 60 лет - попытка излечения опухоли методом высокодозной терапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток. У первичных больных используется схема HyperCVAD/HDMTX-AraC с последующей эксфузией стволовых клеток, кондиционированием (BEAM) и аутотрансплантацией. Частота ремиссий после 8 курсов терапии составляет 93.5%, полных - 38%. У нелеченых больных общая 3-летняя выживаемость и 3-летняя безрецидивная выживаемость составляет 92 и 72%, соответствен-

но [15]. Забор стволовых клеток осуществляется на двух последних курсах с обязательным контролем минимальной остаточной болезни методом FISH. Если в трансплантате обнаруживаются клетки с маркерной транслокацией t(11;14), целесообразно усиление дальнейшей терапии терапевтическими моноклональными антителами (мабтера). Комбинация курсов терапии HyperCVAD/HDMTX-AraC с ритуксимабом приводит к 90% полных ремиссий, и, по мнению авторов, столь же эффективна по показателям общей и безрецидивной выживаемости, как и HyperCVAD/HDMTX-AraC с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток [22].

При терапии предлеченных молодых больных программа Hyper-CVAD значительно менее эффективна, поэтому рекомендуется проведение 2 курсов DHAP (снижение массы опухоли, определение ее химиочувствительности), а затем последовательной высокодозной терапии, включающей циклофосфан, этопозид (или цитарабин), алкеран и митоксантрон, с колониестимулирующей поддержкой и эксфузией стволовых клеток. Фоном для этого лечения может служить применение мабтеры по схеме [20]. При лечении молодых больных, предлеченных курсами без антрациклиновых препаратов, рекомендуется использовать вместо курсов DHAP курсы EPOCH.

При прогрессии опухоли на курсах DHAP, EPOCH и Hyper-CVAD больных переводят на терапию Dexa-BEAM, при эффективности которой также проводят сбор стволовых клеток и последующее кондиционирование с реинфузией.

Возможности лечения пожилых больных всегда ограничены сопутствующей соматической патологией, тяжестью течения самой лимфомы и высоким риском фатальных осложнений после стандартной полихимиотерапии. Часто невозможно использовать ключевые препараты в лечении лимфом - преднизолон, винкристин, адриабластин и метотрексат. Поэтому целью лечения являются только снижение массы опухоли и улучшение качества жизни. Применяются курсы M2 с митоксантроном, курсы CVP, CNVP и CEMP, курсы VNCOP-B (8-недельный MACOP-B с заменой адриабластина и метотрексата на митоксантрон и этопозид и максимальной редукцией дозы преднизолона).

Перспективным представляется применение аналогов пуринов в комбинации с алкилирующими препаратами, минимально кардиотоксичными антрациклинами и моноклональными антителами.

Опухоль радиочувствительна (особенно если цитогенетически выявляется делеция del11q23). Лучевая терапия обычно используется:

- а) для лечения I-II стадии болезни;
- б) консолидации ремиссии после химиотерапии;
- в) для эрадикации крупных опухолевых очагов;
- г) при синдромах сдавления и прорастания во внутренние органы.

Консолидирующая лучевая терапия обычно включает облучение вовлеченных областей в СОД 30-40Гр.

Прогноз. По данным недавнего исследования на большом числе больных [23] показано, что лучший прогноз связан с возрастом моложе 70 лет, отсутствием Вb-симптомов и большой опухолевой массы при первом обращении больного, уровнем гемоглобина не менее 120 г/л.

Поражение ЦНС, гиперлейкоцитоз, множественные (более 2) экстра nodальные поражения, бластоидная трансформация и наличие второй опухоли резко снижают среднюю выживаемость до 5-10 месяцев. Худший прогноз связан с первичным бластоидным вариантом, или бластной трансформацией исходно морфологически зрелой опухоли, при которых выявляются множественные цитогенетические нарушения и aberrантные иммунофенотипы, а лучший прогноз - с мантийным, или преимущественно нодулярным вариантом [21]. Цитогенетические нарушения +12/12q, del(9p), del(13q), del(11q), del(17p) также свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе.

Международный прогностический индекс мало применим к лимфоме из клеток мантийной зоны, он не позволяет четко разграничить группы высокого, промежуточного и низкого риска, поскольку прогноз во всех группах одинаково неутешителен [26].

Волосатоклеточный лейкоз

Это редкое заболевание - всего около 2% среди лимфолейкозов. Преобладают мужчины (5:1), медиана возраста - 55 лет.

Клиника. Характерна панцитопения (анемия, умеренная тромбоцитопения, нейтропения). Известны единичные случаи с лейкоцитозом $10-60 \times 10^9/\text{л}$ (вариантная форма). Характерен абсолютный лимфоцитоз. Селезенка, как правило, увеличена, лимфоаденопатии обычно нет.

Морфология. Тип роста опухоли в трепанате - диффузный с некоторой своеобразной разреженностью или сетчатостью рисунка (рис. 23). Субстрат опухоли в мазках крови и костного мозга составляют крупные (12-15 мкм) округлой или неправильной формы лимфоидные клетки с характерными выростами цитоплазмы. Цитоплазма светло-серая, неширокая. Перинуклеарное просветление отсутствует, ядро расположено чаще центрально, овальное, может быть зазубренное.

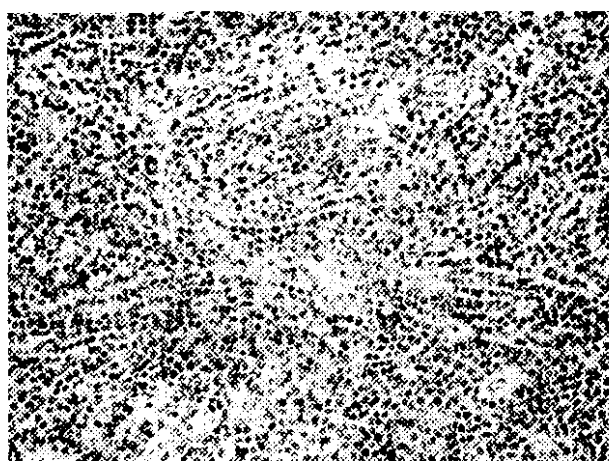


Рис. 23. Лимфома из клеток мантийной зоны (гистологический срез селезенки, об. x20). Элементы красной пульпы вытеснены. Помимо очагов диффузного роста видны характерные "вихревые" разрастания опухолевых клеток.

Структура хроматина неплотная, стертая или тонкоисчерченная, кружевная. Характерна яркая, диффузная цитохимическая реакция на кислую фосфатазу, не подавляемую тартаровой кислотой. Волосатоклеточный лейкоз перерождается в саркому, примерно, в 10% случаев. О злокачественном перерождении волосатоклеточного лейкоза свидетельствует появление в крови и костном мозге атипичных клеток. В других случаях на фоне ранее эффективной терапии нарастают размеры селезенки или появляется прогрессирующее увеличение одной группы лимфоузлов. Переродившийся в саркому волосатоклеточный лейкоз обычно устойчив ко всем видам лечения.

Иммунофенотип. Опухолевые клетки экспрессируют общие В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22 и CD79a, но не CD79b). Характерна сильная экспрессия антигенов CD11c и CD25, CD24+/-, IgM+, а также FMC7+, CD103+ и HC2+ (активационный антиген, ассоциированный с этим лейкозом). Последние два антигена представляют наибольшую ценность для дифференциальной диагностики волосатоклеточного лейкоза от других зрелоклеточных лимфатических опухолей. Экспрессия CD10 и CD23 отсутствует.

Варианты волосатоклеточного лейкоза:

- классический (описан выше);
- вариантный: CD10-CD23-CD24-25-IgG+ слабый, CD11c+ слабый, но CD103+/-, HC2-. Клетки мельче, чем в классическом варианте, выше ядерно-цитоплазматическое соотношение и сильно выражена базофилия цитоплазмы, ядро гиперхромное с нуклеолой. Часто протекает с лейкоцитозом, лимфоаденопатией.

- японский (описан только в Японии): CD10-CD24-CD25-sIgG+слабый, яркий CD11c+ и переменная экспрессия CD103+/-.

Специфические **цитогенетические** аномалии, характерные только для волосатоклеточного лейкоза, не описаны, хотя часто обнаруживаются изменения в длинном плече 5-й хромосомы.

В 50-75% случаев на мембране клеток определяется экспрессия циклина D1, но в таком небольшом проценте, что диагностического значения это не имеет.

Лечение. При бессимптомном течении возможна выжидательная тактика с активным наблюдением. Показанием к началу терапии является появление одного из следующих симптомов:

- глубокая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$),
- анемия (гемоглобин $<10 \text{ г/л}$),
- тромбоцитопения (тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$),
- спленомегалия,
- симптомы интоксикации,
- повторные инфекции.

Ранее основным способом лечения волосатоклеточного лейкоза была спленэктомия. Спленэктомия приводит к нормализации показателей крови у 50-75% больных с медианой продолжительности ответа 5-20 месяцев и общей 5-летней выживаемостью, равной 70%. Сейчас спленэктомия остается в качестве вспомогательного метода лечения при сохраняющемся увеличении органа на фоне химиотерапии, при рефрактерности к аналогам пуринов - препаратов, обеспечивающих получение длительной полной ремиссии.

Наилучшие результаты по данным литературы [11, 13] и собственным наблюдениям дает 2-CdA (кладрибин, леустатин). Вторым препаратом той же группы аналогов пуриновых оснований является 2-хлордезоксикоформин (2-DCF, пентастатин). Оба препарата проникают через гематоэнцефалический барьер, оба выводятся почками. Кладрибин назначается в дозе 0,1 мг/кг в сутки внутривенно путем непрерывной инфузии в течение 7 дней подряд. Можно вводить препарат в той же суточной дозе в течение 2 ч ежедневно 7 дней подряд. Эффект обоих режимов введения примерно одинаков. Пентастатин назначается внутривенно в дозе 4 мг/м² 1 раз в 2 недели. Полная ремиссия наступает после 4-10 введений препарата. После этого проводят 2 дополнительных введения для консолидации ремиссии [2]. Препарат дает чуть меньший процент полных ремиссий по сравнению с кладрибином.

Терапия поддержания после применения аналогов пуринов не проводится. Рецидивы пос-

ле лечения кладрибином и пентостатином остаются чувствительны к тем же препаратам.

Ретроспективный анализ результатов лечения 734 больных волосатоклеточным лейкозом с использованием пролеченных 2-DCF или 2-CdA (4, 13) показал, что частота полных ремиссий составила 76 и 87% соответственно, частичных - 14 и 12% соответственно; общая 5-летняя выживаемость пациентов, достигших полной ремиссии, составила 97%.

Спленэктомия была терапией выбора до появления эффективной системной терапии. У небольшого процента больных возникают многолетние ремиссии после одной спленэктомии, в частности, мы наблюдали ремиссию у больных в течение 24 и 18 лет после спленэктомии, с развитием в последующем рецидива, успешно леченного кладрибином. Большинство же больных после спленэктомии для достижения ремиссии нуждается в терапии INF α или аналогами пуринов.

INF α дает 75% частоты общего ответа у нелеченных больных, из них только 5% достигают полной ремиссии. Применяемая доза составляет 2-3 млн МЕ/м² подкожно ежедневно в течение 6 месяцев, затем 3 раза в неделю еще на 6 месяцев. При применении INF α уровень тромбоцитов нормализуется в среднем через 2 месяца, гемоглобина - через 3 месяца, и нейтрофилов - через 5 месяцев. Срок до рецидива составляет 18-25 месяцев. Повторное назначение INF α при развитии рецидива дает 77% общего ответа. С течением времени у части больных INF α перестает сдерживать заболевание, несмотря на увеличение дозы. У некоторых больных развивается иммунокомплексный синдром с полиартритами, индуративными миозитами. Для получения стойкой многолетней ремиссии (без необходимости постоянной поддерживающей терапии) и тем более при неэффективности интерферона необходимо проводить терапию пуриновыми аналогами (кладрибин, пентастатин).

Флударабин, широко применяемый при зрелоклеточных В-лимфомах и хроническом лимфолейкозе, изредка используется и при лечении волосатоклеточного лейкоза. Частота ответа при его применении меньше, чем при применении DCF и 2-CdA, но может быть несколько выше при варикантной форме заболевания.

Новые стратегии лечения волосатоклеточного лейкоза, особенно его рефрактерных форм, основаны на применении антител против антигенов, расположенных на "волосатых" клетках (анти-CD20, мабтера).

Лимфоцитомы (селезенки, нодальные и экстранодальные)

(В-клеточные лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, лимфоузлов, экстранодальные мукозоассоциированные, MALT-лимфомы в классификации ВОЗ, 2001 г).

Принципы выделения лимфоцитом основаны на особенностях клиники, морфологии лимфоцитов и характерном иммунофенотипе.

Морфология. Опухолевые лимфоциты размером 12-15 микрон, с округлым или овальным ядром, гомогенным ядерным хроматином, разделенным светлыми бороздами, широкой светлоголубой цитоплазмой, часто с вакуолизацией и плазматизацией.

Иммунофенотип. Общие В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a) положительные. Антигены CD5, CD10 и CD23 при лимфоцитоме обычно не экспрессируются. Есть сообщения, что в 20% случаев клетки могут быть CD5+. Идентичность этих случаев лимфоцитоме CD5- не определена. Особенности иммунофенотипа лимфоцитом различных органов не изучены. Опухолевые клетки экспрессируют поверхностные иммуноглобулины (IgM+ IgD+, IgG или IgA₁). Примерно в 40% случаев выявляют также экспрессию цитоплазматических иммуноглобулинов.

Клиническая картина начала лимфоцитом довольно проста: появляется опухоль лимфатического узла или другой локализации, состоящая из зрелых лимфоцитов. Начало болезни не сопровождается токсемией, небольшая опухоль не беспокоит больного. Вначале в картине крови при лимфоцитоме или изменений нет, или есть абсолютный лимфоцитоз при невысоком лейкоцитозе, красная кровь и количество тромбоцитов нормальные. В костном мозге либо нет изменений, либо есть небольшие зрелоклеточные пролифераты на фоне слабого вытеснения жира, небольшого повышения числа (до 20-30%) зрелых лимфоцитов.

К числу хорошо изученных лимфоцитом можно отнести **лимфоцитому селезенки** [3, 4, 5]. Редкая патология, менее 1% лимфатических опухолей. Медиана возраста около 50 лет. Чаще болеют женщины. Лимфоцитом селезенки демонстрирует ряд особенностей доброкачественной опухоли. Эту форму впервые описали R. Hickling [10] и G. Duhamel. [9].

Развернутая **клиническая картина** болезни складывается из обычных при всех гемобластозах симптомов слабости, повышенной утомляемости, потливости. В крови либо нормальный, либо незначительно повышенный уровень лейкоцитов с преобладанием в формуле зрелых лим-

фоцитов (нередко нормальный уровень лимфоцитов). Уровень тромбоцитов в крови при постановке диагноза обычно нормальный, лишь через 7-10 лет у некоторых больных количество тромбоцитов снижается до $100-140 \times 10^9/\text{л}$ и ниже. В показателях красной крови чаще выявляется некоторая тенденция к снижению, а в уровне ретикулоцитов - к повышению до 1,5 - 2%. При осмотре больного обнаруживается увеличение селезенки. Лимфатические узлы нормальных размеров или слегка увеличены (некоторые шейные или подмышечные до 1-1,5 см) и имеют эластическую консистенцию. В пунктате костного мозга может не быть лимфоцитоза или он не превышает 30%.

В то же время в трепанате костного мозга можно увидеть отдельные очаги пролиферации зрелых лимфоцитов. Обнаружение таких пролифератов даже при нормальном составе крови, миелограммы требует исключения опухолевой природы болезни. Отмечается некоторая плотность печени, заметно неувеличенной. При лимфоцитоме селезенки печень большей частью мало вовлекается в процесс. При биопсии печени, производимой, как правило, во время спленэктомии, находят очаговые чаще перипортальные лимфатические инфильтраты разных размеров. В редких случаях при лимфоцитоме селезенки, но чаще при лимфоцитоме лимфатических узлов и генерализованной лимфоцитоме печень заметно вовлекается в опухолевый процесс. При этом довольно большие нодулярные лимфатические инфильтраты меняют структуру печени, сдавливая печеночные дольки или инфильтрируя их. Лимфоцитом селезенки может сопровождаться секрецией моноклонального Ig, чаще IgM, реже IgG [14, 21].

Морфология. Лимфоциты с широкой цитоплазмой, гомогенным ядерным хроматином с характерными светлыми бороздами. Описаны случаи с наличием особой морфологии ("виллезные" лимфоциты с отросчатой цитоплазмой), что, возможно, является вариантом болезни. Могут встречаться лимфоциты других типов, которые не являются опухолевыми. Как и при хроническом лимфолейкозе, могут быть обнаружены клетки лейколизы. В селезенке опухолевые клетки расположены вокруг мантии нормальных фолликулов в белой пульпе и в виде инфильтрации или узлов в красной пульпе.

Иммунофенотип: CD19+, CD20+, CD79a+, но CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, циклин D1-, CD103-. IgM и IgD хорошо выражены на поверхности.

Цитогенетика. Определяется реаранжировка генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и различные соматические мутации. Цитогенетические изменения чаще связаны с 7q21-32, и в

отличие от экстранодальной лимфоцитомы трисомия 3 и t(11;18)(q21;q21) встречается редко. Поломки в генетическом аппарате клеток приводят к опухолевой их трансформации. Выявлено несколько характерных аномалий, которые могут определять клинический профиль этих опухолей. Из них характерны: 7q21-36 (обычно только при спленомегалии), +7 и 6q21-35 (вовлечение лимфоузлов), i17q (лейкемизация), 1q12-43 (диссеминация процесса). Транслокации (11;18) и (1;14) не выявляются при лимфоцитоме селезенки, а характерны для экстранодальных и экстраспленических лимфом из клеток маргинальной зоны, что может доказывать их разное происхождение, несмотря на морфо-фенотипическую общность и объединение в одну группу маргинальных лимфом по REAL- и ВОЗ-классификациям [18].

Дифференцировать лимфоцитому селезенки с ХЛЛ, особенно его селезеночной формой, следует на основании существенного увеличения селезенки (выступает из подреберья) при невысоком лимфатическом лейкоцитозе, нормальных или слегка увеличенных (от 1 до 2 см) отдельных лимфатических узлах и очаговой пролиферации лимфоцитов в костном мозге, на основании отмечаемого на протяжении многих месяцев роста селезенки, которая вскоре оказывается наиболее пораженным опухолью органом. В финале оба процесса становятся почти одинаковыми. Впрочем, через несколько лет после спленэктомии лимфоцитомы селезенки нередко превращается в обычный ХЛЛ, резко увеличиваются лимфатические узлы, лейкоцитоз достигает $80-100 \times 10^9/\text{л}$ и т.д. В это время терапия проводится так же, как и при хроническом лимфолейкозе. Традиционная химиотерапия (монотерапия циклофосфаном, хлорбутином, СОР, СНОР) существенно улучшает качество жизни, хотя по некоторым данным и не влияет на общую выживаемость. Роль аналогов пуринов и моноклональных антител изучается [7, 16].

Лечение. Показания к спленэктомии: значительное увеличение селезенки, ощущение тяжести, тянущие боли в левом подреберье, возникновение и нарастание цитопении в периферической крови, для секретирующих лимфоцитом - прогрессирующее нарастание патологического IgM.

Спленэктомия является важным методом лечения лимфоцитомы селезенки. В ближайшие недели и месяцы после спленэктомии уменьшается лимфоцитоз в крови (вплоть до нормализации формулы), повышается уровень тромбоцитов и эритроцитов, если он был снижен, уменьшается или исчезает на время очаговая инфильтрация костного мозга. Улучшается общее состояние

больных, уменьшаются размеры лимфоузлов, если они были увеличены, уменьшается секреция моноклонального Ig. Если до операции имело место снижение уровня нормальных Ig, то после операции их уровень может нормализоваться. После спленэктомии размеры печени в большинстве случаев становятся нормальными.

Спонтанное развитие заболевания ведет к постепенному увеличению селезенки при очень медленном (годы) увеличении количества лимфоцитов в крови. Позже присоединяется увеличение лимфатических узлов (вначале чаще шейных) и процесс становится неотличимым от ХЛЛ.

Лимфоцитомы селезенки перерождаются в В-крупноклеточную саркому в 25% случаев. Отличительной чертой этой саркомы является высокий процент полных и даже повторных ремиссий на терапии СНОР, лучевой терапии.

Лимфоцитомы лимфоузла (нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны в классификации ВОЗ, 2001) - В-клеточная опухоль, первично поражающая лимфатические узлы. Очень редкая болезнь.

Клиника. Как и другие формы лимфоцитом, эта доброкачественная форма лимфатической пролиферации длится много лет. Опухоль часто бывает случайной находкой: обнаруживается один или несколько (обычно шейных или подмышечных) лимфоузлов. Постепенно в процесс вовлекаются другие узлы. Состав крови, пунктата костного мозга могут быть долго нормальными или сразу имеет место невысокий лимфоцитоз. Признаков интоксикации нет. В биоптате лимфоузла имеет место либо очаговая, либо диффузная пролиферация, в отпечатке - лимфоциты и пролимфоциты (рис. 24). В трепанате костного мозга либо имеет место очаговая пролиферация, либо его структура какое-то количество лет остается нормальной. Ошибочная диагностика только по гистологической картине биопсированного узла лимфосаркомы ("злокачественной лимфомы") может иметь трагические последствия из-за ненужной соответствующей саркоме полихимиотерапии [4].

Иммунофенотип изучен плохо.

Течение медленное, но через несколько лет - 5-10 и более - заболевание может стать не отличимым от прогрессирующей формы хронического лимфолейкоза. Ввиду редкости этой формы, специальная терапия не разработана. Обычно до выраженной лейкоемизации цитостатическая терапия не проводится, а затем - лечение, как при хроническом лимфолейкозе.

Лимфоцитомы нелимфатических органов, слизистых оболочек (экстранодальные MALT-лимфомы по ВОЗ-классификации, 2001

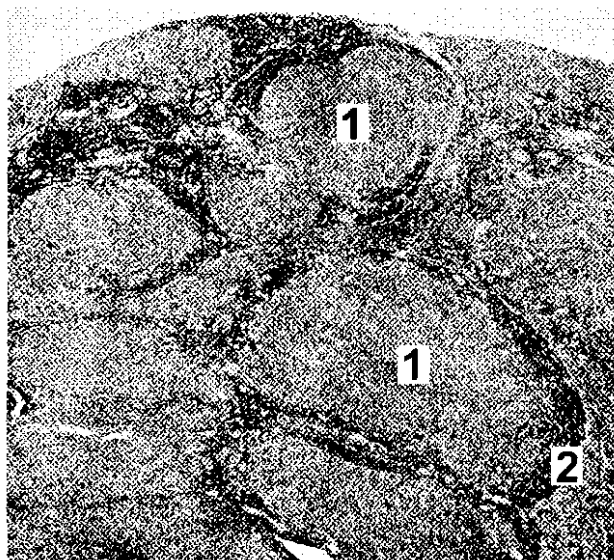


Рис. 24. Фолликулярная лимфома, центро-фолликулярный тип (гистологический срез лимфоузла, об. x2,5).

Вся площадь занята гигантскими, местами сливающимися фолликулоподобными очаговыми образованиями (1). Опухолевые клетки располагаются в центрах фолликулоподобных образований, окруженных истонченной мантией (2).

илеоцекального угла кишечника, легких, желудка, склер и других органов). Среди экстра nodальных лимфоцитом различных отделов слизистых половина относится к лимфоцитоме желудка. Медиана возраста 61 год. В 20% случаев вовлекается костный мозг.

В биоптате пораженного органа обнаруживается диффузная или очаговая лимфоцитарная инфильтрация, нередко - с примесью плазматических клеток. Иногда могут сохраняться своеобразные центры фолликулов. Инфильтрация может располагаться непосредственно под эпителием.

При злокачественном перерождении опухолевая инфильтрация распространяется на подслизистый слой, прорастая и мышечную, а при опухолях органов желудочно-кишечного тракта - и серозную оболочки. На доброкачественной стадии в мазке-отпечатке опухоль представлена зрелыми лимфоцитами без признаков атипизма и полиморфизма, встречается примесь плазматических клеток. Этим лимфоцитом может сопутствовать секреция моноклонального иммуноглобулина (лимфоцитом желудка - чаще IgM, лимфоцитом илеоцекального угла кишечника - обычно IgA).

Типичная ошибка - диагноз лимфосаркомы, обусловленная отсутствием отпечатка, который при лимфоцитоме отчетливо демонстрирует мономорфный зрелоклеточный лимфоцитарный

состав. Злокачественное перерождение лимфоцитом нелимфатических органов изучено плохо.

Иммунофенотип. Опухолевые клетки экспрессируют: CD19+, CD20+, CD79a+, CD43-/+, CD103-, CD5-, CD10-, CD23-, циклин D1-. Экспрессируют IgM чаще, чем IgG и IgA, с рестрикцией легких цепей, что очень важно для дифференциальной диагностики с реактивными процессами. Определяются также CD21+ CD35+, не являющиеся специфичными, так как эти маркеры характерны для фолликулярных дендритных клеток.

Гены тяжелых и легких цепей реаранжированы и имеют соматические мутации в вариабельных регионах, что указывает на их происхождение из В-лимфоцитов памяти.

Трисомия 3 и t(11;18) (q21;q21) - наиболее частые цитогенетические аномалии для многих локализаций экстра nodальной лимфоцитомы. Точки поражения t(11;18) связаны с апоптозингибирующим геном AP12 и новым геном 18q21, названным MLT.

Экстра nodальные лимфоцитомы, связанные с поражением различных областей без поражения костного мозга, оказались чувствительными к лучевому и химиотерапевтическому воздействию. Поражение костного мозга обычно ухудшает прогноз.

Лимфоцитома склер глазного яблока. Опухоль проявляется медленно увеличивающейся безболезненной красного цвета припухлостью на склере глазного яблока. В биоптате - диффузный рост малого размера лимфоидных клеток с плотными ядрами без признаков атипизма и полиморфизма. В отпечатке - зрелые лимфоциты.

Ввиду редкости патологии иммунофенотип не изучен. Мы наблюдали несколько таких больных. Во всех случаях был получен полный лечебный эффект от лучевой терапии, которая проводилась с экранировкой хрусталика в Институте глазных болезней им. Гельмгольца. Суммарная доза облучения - 10 Гр. Рецидивы не наблюдались. Опухоль может перерождаться в саркому, при которой проводилась та же терапия с хорошим эффектом.

Лимфоцитома желудка. Самой частой локализацией экстра nodальных лимфоцитом является слизистая оболочка желудка, хотя в ней фолликулярных лимфатических структур обычно нет [2, 6]. Существует предположение (без доказательств), что предшествующей фазой в развитии лимфоцитомы желудка может являться хронический фолликулярный гастрит, в подавляющем большинстве случаев вызванный *Helicobacter pylori*. В результате хронического воспаления в слизистой желудка происходит накопление лимфатической

ткани, которая, возможно, становится почвой для развития лимфоцитомы [2]. Аналогично лимфоцитоме желудка, прослежена повышенная частота возникновения лимфоцитом щитовидной и слюнных желез при аутоиммунном тиреоидите и болезни Шегрена соответственно [13, 14, 21].

Клиническая картина лимфоцитом желудка может соответствовать картине хронического гастрита и язвы желудка. Даже при длительном, малосимптомном течении на момент установки диагноза опухоль обычно ограничена стенкой желудка и регионарными лимфоузлами [4, 19]. Вероятно, это обусловлено экспрессией специфических "хоминг"-рецепторов опухолевыми клетками [8]. Лимфоцитома может располагаться в любом отделе желудка, но чаще всего - в антральном. Эндоскопически обычно выявляются признаки воспаления или язвенного поражения слизистой. Для надежной диагностики лимфоцитомы желудка и исключения ее саркомной трансформации необходимы множественные биопсии из разных участков. Редко при лимфоцитомах желудка описаны очаговые поражения костного мозга, а также слизистой других органов желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей, легких.

Морфология. При вовлечении лимфоузлов метастазы лимфоцитомы желудка располагаются в маргинальной зоне, а опухолевая инфильтрация в желудке, как правило, уже выходит за пределы подслизистого слоя. В биоптате слизистой желудка обнаруживается очаговая или очагово-диффузная лимфоцитарная инфильтрация, нередко - с примесью плазматических клеток (рис. 25). В мазке-отпечатке опухоль представлена зрелыми лимфоцитами без признаков атипизма и полиморфизма, встречается примесь плазматических клеток. Лимфоциты и плазмциты экспрессируют одинаковый тип легкой цепи, т.е. клонально идентичны. Злокачественное перерождение лимфоцитомы желудка изучено плохо.

При длительно текущих хронических гастритах клиническая, эндоскопическая и гистологическая картина в гастробиоптате трудно отличима от лимфоцитомы. Кроме того, возможно выявление клональности лимфоцитов при хронических гастритах, при оценке клональности по вариабельным регионам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов с помощью ПЦР [11]. Отсюда реактивный процесс в слизистой желудка может неверно трактоваться как опухолевый. Антибактериальная терапия может приводить к регрессии реактивной лимфоцитарной инфильтрации, но опухолевый процесс устранить антибиотиками невозможно.

Цитогенетика. Для доказательства опухолево-

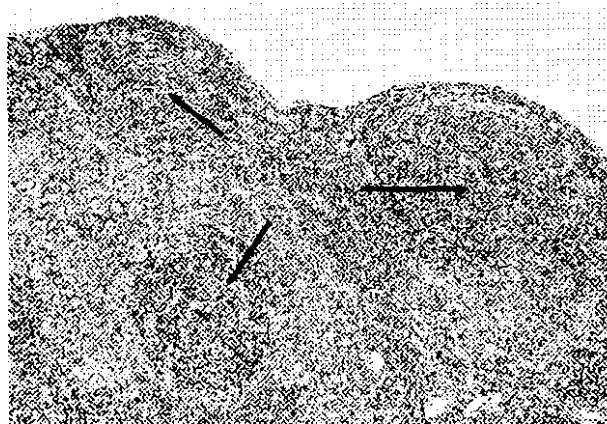


Рис. 25. Фолликулярная лимфома (иммуногистохимический препарат лимфоузла, об. x10). Характерная положительная реакция клеток центров опухолевых очагов с антителами к белку Bcl-2 (указаны стрелками).

го процесса в стенке желудка необходимо обнаружение специфической транслокации. В 60% случаев лимфоцитом желудка выявляется диагностическая транслокация $t(11;18)(q21;q21)$. При этой поломке антибиотики неэффективны, и, наоборот, во всех случаях, когда антибиотическая терапия приводила к обратному развитию лимфоидной инфильтрации в слизистой желудка, указанная транслокация не выявлялась [17].

Иммунофенотип. При иммуногистохимическом исследовании лимфоидных клеток, как правило, выявляется фенотип иммунологически зрелых В-лимфоцитов: ярко экспрессируются В-клеточные антигены CD19, CD20, CD22, рецепторы комплемента CD21 и CD35, но нет CD5 антигена, экспрессируются поверхностные иммуноглобулины IgM. Иммунофенотипирование не позволяет уверенно дифференцировать реактивную лимфоидную инфильтрацию и лимфоцитому желудка, но может помочь исключить поражение желудка при лимфоме из клеток мантийной зоны, для которой характерна экспрессия циклина D1, CD5, IgD [11].

Дифференциальный диагноз. Для надежного разграничения зрелоклеточной опухоли и реактивной лимфоидной пролиферации в слизистой желудка программа обследования больных должна включать молекулярно-генетические исследования. Если такая возможность отсутствует, проблема дифференциальной диагностики разрешается путем пробной антибиотической терапии. До некоторой степени предсказать эффект антибиотиков можно по результатам инструментального и гистологического исследований. В частности, распространение лимфоидной инфильтрации за пределы подслизистого слоя по данным эндоскографии желудка или гистологического анали-

за гастробиоптатов может рассматриваться как свидетельство в пользу опухолевой природы пролиферации и соответственно объяснить безуспешность попыток лечения антибиотиками [20].

Лечение. При лимфоцитоме желудка терапией выбора является полихимиотерапия по программе COP (4-6 курсов) с последующей лучевой терапией в дозе 30 Гр на область желудка и вовлеченных лимфоузлов. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость после проведения химиотерапии в комбинации с лучевой терапией достигает 80-90%, что соответствует эффективности хирургической резекции опухоли. Хирургический метод лечения уместен при ургентных ситуациях (кровотечение, перфорация), резистентных процессах и локальных рецидивах [15]. В сложных диагностических случаях перед проведением химиолучевого лечения возможно применение антихеликобактерной терапии (кларитроми-

цин по 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин по 750 мг 3 раза в сутки и омепразол 20 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в сочетании с приемом Де-Нола по стандартной схеме). Регресс лимфоидной инфильтрации возможен в 80% случаев при наличии следующих условий:

- а) зрелоклеточная лимфоидная инфильтрация и наличие H. pylori в биоптате слизистой желудка;
- б) эндоскопическое вовлечение дистальных отделов желудка без признаков массивного инфильтративного поражения;
- в) вовлечение только поверхностных слоев слизистой оболочки желудка (до мышечного слоя) по результатам эндоскопического исследования;
- г) отсутствие транслокации t(11;18) или других цитогенетических нарушений.

ДИФфузные В-Крупноклеточные Лимфосаркомы (диффузная В-крупноклеточная лимфома в классификации ВОЗ, 2001 г.)

Диффузные В-крупноклеточные саркомы - большая группа опухолей из В-клеток, имеющих выраженные признаки атипизма и полиморфизма, с размером ядра в два раза большим, чем размер нормального лимфоцита.

Помимо большой группы вторичных лимфосарком, развивающихся из описанных зрелоклеточных опухолей - ХЛЛ и В-зрелоклеточных лимфом, существует другая, не менее разнородная группа опухолей лимфатической системы - первичные лимфосаркомы. Диагноз первичной лимфосаркомы устанавливается в случаях, когда предшествующая доброкачественная опухоль не известна и нет клинических, морфологических, иммунофенотипических, молекулярных признаков предшествующей доброкачественной опухоли.

Морфология. В классификации ВОЗ, 2001 г. выделяются четыре морфологических варианта диффузных В-крупноклеточных сарком.

Центробластный вариант. Состоит из клеток средних или крупных размеров, с пузырьковидным ядром овальной или круглой формы или мультилобулярным, 2-4 нуклеолами, узкой - базофильной цитоплазмой, различной степени полиморфизма.

Иммунобластный вариант. Более 90% клеток в этом варианте - это иммунобласты с одной центрально расположенной нуклеолой, базофильной цитоплазмой. Могут также встречаться иммунобласты с плазмобластной дифференцировкой.

Вариант, богатый Т-клетками/гистиоцитами. В этом варианте большинство составляют неопухолевые Т-клетки с или без гистиоцитов и менее 10% - крупные опухолевые клетки. Крупные В-клетки могут напоминать L/H клетки, центробласты, иммунобласты или клетки Рид-Штернберга.

Анапластический вариант. Этот вариант представлен очень большими круглыми, овальными или полигональными клетками с плеоморфным ядром, которые напоминают клетки Рид-Штернберга. Клетки могут расти пластами, что напоминает карциному или иметь синусоидальный тип роста. Эта опухоль не является родственной анаплазированной крупноклеточной лимфосаркомой из цитотоксических Т-клеток.

Иммунофенотип. Клетки экспрессируют пан-В-клеточные маркеры: CD19, CD20, CD22, CD79a, но могут и терять один или несколько из них. Поверхностные или цитоплазматические иммуноглобулины (IgM>IgG>IgA) экспрессируются в 50-75% случаев. CD30 экспрессируется в большинстве случаев анаплазированной В-крупноклеточной лимфосаркомы и редко встречается при других вариантах. Отмечается экспрессия CD5 в 10%, CD10 - в 25-50% случаев. Первичные CD5-позитивные В-крупноклеточные саркомы встречаются реже, чем вторичные, развившиеся из зрелоклеточных лимфатических опухолей. BCL-2 бывает позитивным в 30-50% случаев. Экспрессия ядерного BCL-6 выявляется в высоком проценте случаев. Экспрессия плазмобластного маркера CD138 встречается редко. Проллиферативная

фракция, определяемая по Ki-67, обычно >40%, а может превышать 90%.

Таким образом, общая иммунофенотипическая характеристика В-крупноклеточных лимфосарком - экспрессия общих В-клеточных антигенов позволяет дифференцировать В-клеточные лимфосаркомы от Т-клеточных и от метастазов рака. Кроме того, при В-клеточных лимфосаркомах встречается экспрессия антигенов CD5, CD10, CD23 и CD30. Возможна также гиперэкспрессия антигенов bcl-2, bcl-6 и циклина-D1, что имеет диагностическое значение. Прогностическое значение экспрессии тех или иных антигенов изучается.

Цитогенетика. В большинстве случаев выявляется реаранжировка генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и соматические мутации вариабельных регионов. Транслокация t(14; 18), характерная для фолликулярной лимфомы, встречается в 20-30% случаев. Более чем в 30% случаев имеются изменения в 3q27 регионе с вовлечением протоонкогена BCL6. Во многих случаях имеются множественные цитогенетические изменения. Может быть выявлена инфицированность Эпштейна-Барр вирусом. Недавние исследования предлагают различать два молекулярных типа этих опухолей по набору экспрессируемых генов, что указывает на стадию дифференцировки В-клеток: один тип - характерный для В-клеток зародышевого центра, другой - похожий на периферические В-клетки крови, активированные *in vitro*.

Диагностика. Подозрение на развитие лимфосаркомы может возникнуть у врача любой специальности. Однако диагностическое разрешение этого подозрения в виде биопсии нужно проводить только в специализированном учреждении, которое обеспечит весь необходимый диагностический набор исследований. Потеря биопсированной ткани, ее неправильная обработка, делающая невозможной установление диагноза, абсолютно недопустимы.

Установление диагноза иногда представляет большие трудности, но определяет прогноз и выбор терапии. Диффузная крупноклеточная лимфосаркома, возникшая в результате саркомной трансформации фолликулярной лимфомы или лимфоцитомы, может давать ремиссии, в том числе и повторные, на терапии первой линии. В то же время лимфосаркома, развившаяся из лимфомы мантийной зоны, или Беркитт-подобная лимфосаркома требуют другого стратегического подхода - агрессивной полихимиотерапии с последующим применением высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых кроветворных клеток. Сказанное делает понятным, что дифференциальная диагностика в группе диффузных круп-

ноклеточных сарком является ключевым вопросом.

При локальном увеличении лимфоузлов (особенно надключичных) опухоль дифференцируют с метастазами рака. Генерализованные диффузные В-клеточные лимфосаркомы лимфоузлов дифференцируют с Т-клеточными, для чего проводят иммуногистохимическое исследование. При оценке полученных результатов необходимо помнить о том, что исследуемый биоптат может быть представлен преимущественно реактивной (Т- или В-клеточной) популяцией, т.е. количество собственно опухолевых клеток не превышает нескольких процентов. В таких случаях для исключения ошибки необходимо выяснить, какие именно клетки экспрессируют В-клеточные антигены, а какие - Т-клеточные (диагностическое значение имеют исключительно крупные атипичные клетки, соответственно оцениваться должен только их иммунофенотип).

В случаях, когда реактивная (В-клеточная) популяция формирует фолликулярные структуры, недооценка клинических данных и отсутствие цитологического препарата связаны с риском запоздалой диагностики. У таких больных гистологическую картину биопсированного лимфоузла патологоанатом может трактовать как фолликулярную лимфоидную гиперплазию, вызванную инфекцией или аутоиммунным процессом. В подобных ситуациях клиническая картина (синдром сдавления, "вколоченная" опухоль) и анализ мазков-отпечатков биоптатов (наличие саркомных клеток) могут иметь решающее диагностическое значение. Определенную помощь оказывают и молекулярно-генетические методы исследования, позволяющие выявлять клональную природу опухолевых клеток. Положительная реакция на BCL-2 в центре фолликулы помогает диагностировать центрофолликулярную лимфому, отрицательная - реактивный процесс.

Для биопсии надо выбирать не самый доступный узел, а самый плотный, обязательно брать и последний появившийся узел. Исследовать необходимо все подозрительные на гетерогенность участки всех удаленных узлов. При фолликулярной лимфоме элемент фолликулярности может быть обнаружен лишь в одном участке, а во всех других будет диффузный рост. Может быть вообще не обнаружено очагового роста и только определение bcl-2, bcl-6, CD10 в сочетании с транслокацией t(14;18) позволит установить диагноз фолликулярной лимфомы. Следовательно, при расшифровке диффузной крупноклеточной лимфосаркомы необходимо провести широкий диагностический поиск с помощью панели иммунофено-

типирования, молекулярного и хромосомного анализа.

Приступая к биопсии опухолевого образования, не следует забывать о возможной лечебной роли биопсии, которая в случаях, когда это возможно, должна превращаться в удаление всей опухоли. При лимфосаркоме почки и небольшом ее прорастании в окружающую клетчатку всю опухоль надо удалять радикально. То же самое можно сказать и о лимфосаркоме подкожной клетчатки, средостения, кишки и других органов.

О вторичном происхождении диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы может свидетельствовать обнаружение в костном мозге очаговых пролифератов из зрелых клеток, которые демонстрируют в одном случае принадлежность к лимфоцитоме, в другом - к фолликулярной лимфоме. В первом случае скопления лимфоцитов в трепанате будут иметь положительные маркеры CD19 и CD20, но, как правило, отрицательные CD5 и bcl-2. Во втором случае - положительные реакции на bcl-2 и CD10, t(14;18). О зрелоклеточном происхождении опухоли может говорить и сохранившаяся моноклональная секреция иммуноглобулина.

Лечение и прогноз. Большая, продолжающая подразделяться на новые нозологические формы группа злокачественных опухолей, объединенных понятием "лимфосаркомы", претерпевает своеобразную терапевтическую эволюцию, связанную с появившимися возможностями излечения. Перестает быть "золотым стандартом" CHOP, до недавнего времени широко применявшийся практически при всех лимфосаркомах. Программа эта используется, но рамки ее применения все время суживаются.

Прогноз при диффузных В-крупноклеточных лимфосаркомах разный и связан с четкими факторами риска, среди которых наиболее значимыми являются: возраст старше 60 лет, тяжесть общего состояния, сопутствующие заболевания, повышение уровня ЛДГ в раза и более, III-IV стадия болезни, наличие более одного экстранодального очага поражения, вовлечение костного мозга. Высокий пролиферативный индекс, гиперэкспрессия BCL-2 и белка p53 считаются неблагоприятными прогностическими факторами. Имеются сообщения, что случаи с коэкспрессией CD10 и BCL-6 могут иметь лучший прогноз.

Среди отягощающих факторов важное значение имеет расположение опухолевого поражения. Прогностически скверными являются поражения узлов за большой грудной мышцей, узлов на крестце и пояснице, локтевом сгибе, ниже пупартовой связки.

Приступая к лечению лимфосаркомы, необходимо определить стратегию ведения больного, решить вопрос о возможной заготовке стволовых клеток периферической крови для высокодозной терапии. Заготовка клеток не может быть отложена на неопределенное время, так как после нескольких курсов химиотерапии их может оказаться слишком мало в крови.

В группе лимфосарком аллогенная ТКМ, опасная высокой летальностью, далеко не всегда имеет преимущества перед полихимиотерапией. Представляется правильным вынести по поводу целесообразности ТКМ у больных лимфатическими опухолями следующее суждение: этот метод терапии не может пока носить массового характера, его использование не является стандартом и должно быть строго индивидуальным. Сказанное не относится к аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток периферической крови, использование которых входит в программы лечения многих лимфосарком.

Одним из главных осложняющих моментов, резко отягощающих прогноз лимфосарком, является предлеченность - непрограммное, в недостаточных дозах первоначальное лечение. Надо подчеркнуть, что лимфосаркомы не относятся к молниеносно текущим опухолям.

Группа первичных В-клеточных лимфосарком периферических лимфоузлов, миндалин

Всю эту группу сарком с терапевтических позиций можно разделить на следующие локализации: изолированная опухоль одного шейного лимфоузла, лимфосаркома глоточной миндалины (или обеих миндалин), лимфосаркома миндалин корня языка, лимфосаркома нескольких периферических лимфоузлов за пределами одной зоны, лимфосаркома селезенки, лимфосаркомы конкретных органов.

Первичные В-клеточные саркомы лимфоузлов представляют собой распространенную и крайне разнообразную по своим клиническим проявлениям и течению группу лимфатических опухолей. Чаще всего больные обращаются по поводу симптомов интоксикации или с жалобами на увеличение периферических лимфоузлов, которое может быть как местным, так и генерализованным. Лимфоузлы обычно плотные, часто образуют конгломераты. При локализованной опухоли, как правило, первыми увеличиваются шейно-надключичные лимфоузлы. При генерализации наряду с периферическими лимфоузлами других групп часто вовлекаются забрюшинные лимфоузлы и селезенка. Прорастание лимфосаркомы в окружающие

мягкие ткани приводит к появлению «вколоченной опухоли» (неподвижного, деревянной плотности конгломерата, в котором границы отдельных лимфоузлов не определяются). Первичные В-клеточные саркомы лимфоузлов могут метастазировать в селезенку и в любые другие органы, включая костный мозг и ЦНС. Иногда эта группа опухолей лимфатической системы дебютирует синдромом сдавления венозных стволов или блокадой лимфооттока. Кроме того, опухоль может прорасти почки и сдавливать мочеточники, что приводит к развитию гидронефроза. Возможно также сдавление и прорастание нервных стволов с развитием тяжелого болевого синдрома. Синдром сдавления, равно как и наличие «вколоченной опухоли» - свидетельство далеко зашедшей прогрессии и нередко плохого прогноза.

Из описываемой группы некоторыми особенностями обладают **лимфосаркомы миндалин**. Поражение глоточных миндалин может носить как односторонний, так и двусторонний характер. Опухоль может расти медленно - месяцы, годы (в последнем случае обычно речь идет о саркомной трансформации лимфоцитомы миндалин), но может расти и очень быстро. Первым симптомом может быть затруднение при глотании и при дыхании. Осмотр выявляет резкое увеличение одной или обеих, иногда смыкающихся миндалин. Консистенция их плотная.

Саркома миндалин корня языка создает неповторимую картину: больной жалуется на прогрессирующее увеличение языка, который перестает помещаться во рту, а затем вываливается изо рта, опускаясь ниже подбородка, достигая грудины. Язык резко отечен, поэтому он увеличивается во всех размерах, а не только в длину. Возникает мучительное слюнотечение.

Лечение. При лимфосаркоме одного лимфоузла или группы близлежащих лимфоузлов, глоточной миндалины опухоль следует удалить даже в том случае, если в трепанате костного мозга (трепанобиопсия и пункция костного мозга обязательны во всех случаях лимфосарком) будут обнаружены очаговые зрелоклеточные пролифераты. Если тонзиллэктомия технически возможна (нет глубокого прорастания опухоли), ее следует делать и при двустороннем поражении глоточных миндалин.

При лимфосаркоме миндалин, шейного или подмышечного лимфоузла (или изолированной группы узлов этой локализации) после удаления опухоли проводят минимум 6 курсов СНОР с последующим облучением зон обеих миндалин и лимфоузлов выше диафрагмы в суммарной дозе 30-35 Гр.

К сказанному следует добавить, что при лимфосаркомах с морфологически выраженным атипизмом и полиморфизмом, высоким индексом пролиферативной активности, наличием симптомов интоксикации целесообразно проводить более жесткую химиотерапию: блоки или высокодозную с подсадкой стволовых клеток.

Лимфосаркома миндалин относится к высоко радиочувствительным опухолям. Поэтому к лучевой терапии следует прибегать и при наличии шейных, подмышечных, средостенных метастазов. Очередность лучевых и полихимиотерапевтических курсов определяется конкретной ситуацией. При ограниченной опухоли, при синдроме сдавления следует начинать с лучевой терапии, после проведения полноценного курса которой и исчезновения признаков лучевого поражения слизистых оболочек проводятся курсы полихимиотерапии. При этом во избежание усиления отека на первых сеансах облучения рекомендуется назначить преднизолон в дозе 60 мг в сутки внутрь на короткое время.

Приступая к практической реализации лечебного процесса при лимфосаркомах, приходится считаться с наличием огромного количества предложенных программ, проверенных в рандомизированных исследованиях, но практически всегда без учета первичности или вторичности опухоли, без учета среди факторов риска степени морфологического атипизма опухоли, топике процесса. В результате получается сопоставимость результатов как высокодозной, так и стандартной СНОР-терапии.

Предлагается следующий **терапевтический подход при первичной В-клеточной лимфосаркоме лимфоузлов**. Первой линией терапии при отсутствии выраженного морфологического атипизма, полиморфизма, при отсутствии интоксикации, у больных моложе 60 лет, является программа СНОР или СНОР-подобные курсы, Pro-MACE-Cyta-BOM, Масор-В. При наличии отягощающих признаков - высокая пролиферативная активность, выраженный атипизм и полиморфизм опухолевых клеток, которые составляют абсолютное большинство в цитологическом и гистологическом препаратах, целесообразно проведение 1 курса СНОР как предфазы (особенно при большой массе опухоли), а затем переход к программам блоковой терапии с последующей высокодозной химиотерапией и аутотрансплантацией стволовых клеток. В последнее время при прогностически весьма неблагоприятных лимфосаркомах, например, В-крупноклеточной анаплазированной саркоме мы стали применять блоковую терапию по программе NHL-BFM-90.

У больных старше 60 лет (с учетом фактического соматического статуса на данный момент) даже при наличии отягощающих признаков приходится начинать лечение с программы CHOP. При получении ремиссии после 2 курсов (или значительного уменьшения опухолевой массы) возможно продолжение этой программы лечения до 6 курсов. При недостаточном сокращении опухолевой массы необходимо проведение более жесткой терапии: DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM или мегадозной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток.

Лечение рецидивов несколько различается в зависимости от их сроков. При ранних рецидивах (менее года - 6 месяцев) обычно речь идет о прогрессии опухоли, для лечения которой следует выбирать другую программу: курсы с блеомицином, или белюстином, или платиной, или этопозидом, или Dexa-BEAM.

При поздних рецидивах, при сохранявшейся ранее выявленной морфологической картине опухоли может быть использована программа, на которой была получена первая ремиссия.

Первичная В-клеточная лимфосаркома мезентериальных лимфоузлов. Заболевание весьма агрессивно, характеризуется профузными поносами, быстро наступающим истощением. Может присоединяться асцит. Нередко увеличенные лимфоузлы удается пальпировать. Возможно увеличение селезенки. Метастазы в лимфоузлы других групп не характерны. Отличительная особенность В-клеточной саркомы мезентериальных лимфоузлов - высокий процент излечения на фоне стандартной полихимио- и лучевой терапии. После нормализации размеров лимфоузлов поносы исчезают, быстро восстанавливается масса тела. Если при этом остается увеличенной селезенка, ее необходимо удалить. Иммунофенотипические и генетические особенности опухоли не изучены.

Приведенный текст о саркоме мезентериальных лимфоузлов заимствован из прежних наблюдений автора, когда не было иммунофенотипирования. Не исключено, что описываемая патология относится к саркоме Беркитта. Но мы решили сохранить этот текст, поскольку подобные заболевания крайне редки и нуждаются в накоплении фактов.

Первичная В-клеточная лимфосаркома селезенки. Единственным симптомом заболевания может быть прогрессирующее увеличение селезенки. Характерны тяжесть и боль в левом подреберье, периодическое или постоянное повышение температуры. Возможно развитие синдрома гиперспленизма. Метастазов в костный мозг может долго не быть. Постановка диагноза требует

спленэктомии, которая обладает и лечебным эффектом. Тип роста в селезенке может быть как диффузным, так и нодулярным (в этом случае, по-видимому, речь идет о саркомной трансформации зрелоклеточной опухоли - лимфоцитомы или фолликулярной лимфомы). После удаления селезенки показано проведение полихимиотерапии: CHOP или CHOP-подобные курсы в количестве 4-6 в зависимости от переносимости. При рецидиве - либо DHAP, ESHAP, либо Dexa-BEAM.

Лимфосаркома сердечной мышцы. Заболевание характеризуется внезапным развитием сердечной недостаточности при увеличении размеров сердца. Поскольку речь идет о быстро прогрессирующей патологии, часто нарастающей по дням, сопровождающейся иногда неравномерным изменением толщины миокарда желудочка, появлением глухости тонов, тахикардии, но без каких-либо признаков воспалительного процесса, являются основания для биопсии сердечной мышцы, которая и разрешает диагностическую загадку. На электрокардиограмме отмечается резкое снижение вольтажа зубцов без признаков перегрузки отделов. Опухолевая ткань инфильтрирует миокард и тем самым внешне отличается от лейомиомы миокарда, которая представляет собой ограниченную опухоль, растущую внутрь полости сердца.

Изолированная лимфосаркома миокарда встречается очень редко, ее фенотип не изучен. Можно только сказать, что курс CHOP приводит к регрессии опухоли, исчезновению признаков сердечной недостаточности, сокращению размеров сердца, нормализации электрокардиограммы. Эффект - не стойкий. Программа терапии не разработана.

Лимфосаркома сердечной мышцы, наряду с описанным вариантом изолированного ее поражения, может быть и результатом генерализации процесса - метастаза в сердечную мышцу.

Встречаются крайне редкие случаи, когда на фоне нерасшифрованной быстро прогрессирующей сердечной недостаточности, при практически неизменных размерах сердца, внезапно наступает его остановка, а диагноз становится ясным лишь после вскрытия и гистологического исследования. Саркомные клетки инфильтрируют сердечную мышцу, распространяясь в основном вдоль сосудов.

Более частым вариантом заболевания является прорастание лимфосаркомы средостения в сердечную мышцу "по контакту". В этом случае клиническая картина и терапия соответствуют таковым при медиастинальной лимфосаркоме.

Лимфосаркома Беркитта

Эндемичная форма наблюдается у аборигенов в Экваториальной Африке и на острове Новая Гвинея у негров, в очень далеком прошлом вытесненных с азиатского материка, родственных африканским неграм. Сам по себе этот факт, как нам представляется, является убедительным аргументом в пользу генетической предрасположенности к этому заболеванию. Ранее обвинявшийся в происхождении лимфомы Беркитта вирус Эпштейна-Барр, если и участвует каким-то образом в запуске мутационного процесса, приводящего в конце концов к появлению опухолевого клона, сам по себе решающей роли не играет, поскольку в эндемичной зоне болеют только негры, а не живущие с ними рядом белые. Спорадические случаи лимфомы Беркитта, наблюдаемые среди белых и ассоциированные с инфицированностью вирусом Эпштейна-Барр менее чем в 30% случаев (это фоновая цифра инфицирования) в разных частях света, от эндемической клинически существенно отличаются.

Морфология. Гистологически опухоль представляет собой своеобразную картину "звездного неба" - среди диффузно пролиферирующих саркомных клеток располагается большое количество макрофагов с широкой цитоплазмой (рис. 26а, б). Они и есть те просветления, которые создают характерную картину при малом увеличении. Макрофагов много потому, что опухолевые клетки быстро пролиферируют и гибнут. Очень много митозов. В отпечатках клетки имеют признаки атипизма и полиморфизма (рис. 26в). Ядра - бластной структуры. Обычно выражена вакуолизация весьма базофильной цитоплазмы. Часто имеет место вакуолизация ядра.

Иммунофенотип. Опухоль характеризуется очень высоким пролиферативным потенциалом (около 100%) и относительно зрелым фенотипом. Клетки несут В-клеточные маркеры: CD19, CD20, CD22, но не экспрессируют CD5, CD23 и в отличие от острого лимфобластного лейкоза не имеют CD34, TdT. Характерна экспрессия CD10 и BCL 6.

Цитогенетика. Во всех случаях имеет место транслокация MYC с хромосомы 8 на разные хромосомы - на 14-ю (чаще всего) или 2-ю, или 22-ю. При этом происходит активация гена MYC, имеющего отношение к пролиферации клеток.

Клиническая картина эндемической формы характеризуется быстро растущей опухолью подчелюстных лимфоузлов, поражением костей челюсти, орбиты глаза. Может иметь место поражение костей таза, слепой кишки, сальника, яичников, почек, молочных желез. При спорадических случаях поражение челюсти встречается редко.

Преобладают поражения брюшной полости, таза, почек. Опухоль растет быстро, может сдавливать мочеточник и вызывать гидронефроз, блокаду мочеотделения. Могут быть симметрично поражены молочные железы. При массивной опухоли возможна лейкемизация процесса. Само по себе вовлечение костного мозга обычно возникает при большой массе опухоли и является существенно отягчающим признаком.

Лечение. Отличительным признаком этой группы опухолей является возможность выздоровления или длительной ремиссии почти у 60% больных, независимо от объема опухолевой массы, от ее распространенности на разные органы и ткани. Лечение должно проводиться по программам, блоками. Существенной особенностью именно этих сарком с их очень высокой пролиферативной активностью является фатальная роль предлеченности. Если вначале применялась беспорядочная, в неадекватных дозах терапия, последующее программное лечение сплошь и рядом оказывается неэффективным.

Как уже говорилось ранее, при лимфоме Беркитта демонстрирует пролиферативную активность (Ki-67+) около 100% клеток. По программе лечения лимфомы Беркитта следует вести и те случаи диффузных крупноклеточных сарком, где пролиферативная активность клеток высока, например, выше 40%. При этом надо обращать внимание на характер роста опухоли. Клетки такой Беркитт-подобной опухоли образуют сплошное поле более или менее однородных крупных со светлыми ядрами атипичных элементов - солидный тип роста - с множеством митозов. Обилие макрофагов (картины "звездного неба") в гистологическом препарате, вакуолизации клеток в цитологическом препарате, обычно отмечаемых при лимфоме Беркитта, в этих случаях может и не быть.

При лечении лимфосаркомы Беркитта может быть выражен синдром быстрой гибели опухолевых клеток: подъем уровня мочевой кислоты с возможной блокадой почек, опасная остановкой сердца гиперкалиемия, гиперфосфатемия с вторичной гипокальциемией. Начальные этапы терапии таких пациентов должны проводиться в условиях большой водной нагрузки и тщательного мониторингирования функции почек, сердца, уровня калия, мочевой кислоты.

Внутрисосудистая крупноклеточная лимфома

(злокачественный эндотелиоматоз, интраваскулярный лимфоматоз, ангиоэндотелиотропная (интраваскулярная) лимфома, ангиотропная крупноклеточная лимфома, диффузная В-крупнокле-

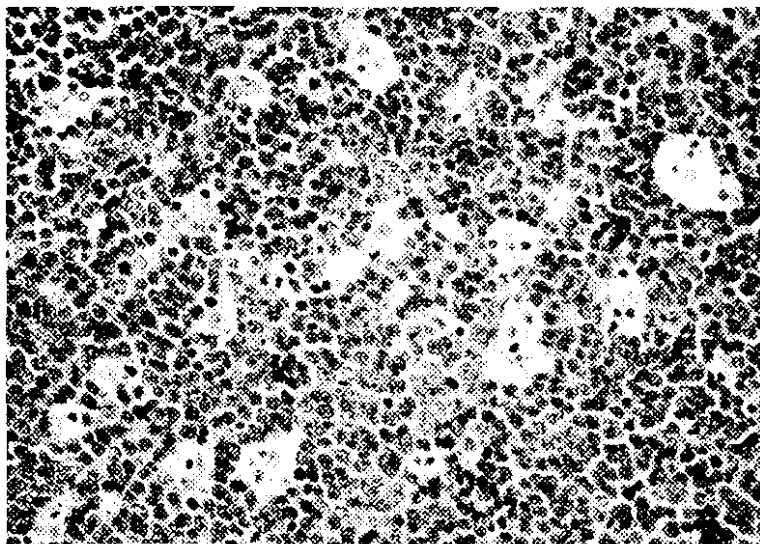


Рис. 26а. Лимфосаркома Беркитта (гистологический срез лимфоузла, об. х20). На фоне диффузного саркомного роста - обилие макрофагов, создающее характерную картину "звездного неба". В цитоплазме макрофагов видны остатки фагоцитированных частиц.

Рис. 26б. Тот же препарат (об. х63, имм.)
Субстрат опухоли представлен саркомными клетками со светлыми ядрами, много митозов (отмечены стрелками). Крупная клетка в левой части рисунка - макрофаг.

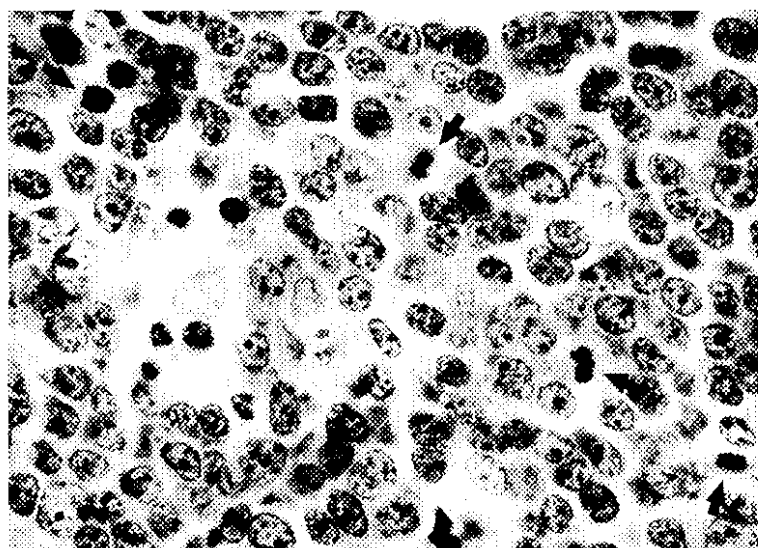


Рис. 26в. Лимфосаркома Беркитта (отпечаток лимфоузла, об. х100, имм.)
Основная масса опухолевых элементов в препарате представлена саркомными клетками с резко базофильной вакуолизированной цитоплазмой.

точная лимфома). Редкая плохо изученная форма. Встречается у взрослых.

Клиническая картина складывается из разнообразных нарушений, обусловленных поражениями мелких сосудов: кожи, центральной нервной системы, почек, легких. Нефротический синдром, гипертония, аутоиммунные цитопении и ДВС-синдром являются следствием диссеминации опухоли.

Диагноз обычно устанавливается на вскрытии. Обнаруживаются множественные геморрагии, некрозы, тромбозы, обусловленные внутрисосудистыми скоплениями крупных В-клеток. На вскрытии макроскопически опухолевых масс не видно.

Иммунофенотип: CD20+, CD19+, CD79a+, в части случаев - CD5-/+ . Описаны редкие формы с Т-клеточным иммунофенотипом. Гены иммуноглобулина реаранжированы. Особый инстинкт дома связан с отсутствием бета1-интегрин (CD29) и адгезивной молекулы CD54 (ICAM-1).

Лечение не разработано. Течение очень агрессивное.

Первичная В-клеточная лимфосаркома с серозным выпотом

Очень редкая форма опухолевого роста, всегда ассоциированная с инфицированием вирусом герпеса 8-го типа или с саркомой Капоши. Клиническая картина складывается из немотивированного выпота в одну из серозных полостей (перикард, плевра, брюшная полость).

В экссудате встречаются в большом количестве крупные саркомные клетки. Эти клетки инфицированы герпес-вирусом типа 8 или типа саркомы Капоши и имеют В-клеточную природу, хотя иммунофенотип лишен В-маркеров; только CD45+ вместе с CD38+ позволяют уточнить лимфоцитарную природу опухоли. Присутствуют активационные маркеры CD30 и CD138. Иногда aberrantный фенотип включает цитоплазматический CD3+.

Выявляется реаранжировка генов иммуноглобулинов, а иногда - цепей Т-клеточного рецептора. Цитогенетические аномалии связаны с 12 и X-хромосомами. Опухоль отличается высокой агрессивностью. Терапия не разработана.

Наряду с описанной формой отека синдрома очень редко встречаются случаи лимфосаркомы, начинающиеся с отека одной конечности, но без признаков лимфаденопатии или тромбоза. Биопсия регионарного лимфоузла выявляет саркомный рост, а полихимиотерапия довольно быстро ведет к исчезновению отека. Опухоль детально не изучена.

Лимфоматоидный грануломатоз

Синоним: ангиоцентрическое иммунопролиферативное поражение. Следует отличать от ангиоцентрической Т/НК-клеточной лимфосаркомы назального типа, которая также выявляет ангиодеструктивный рост и ассоциируется с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр.

Лимфоматоидный грануломатоз встречается у детей с первичными иммунодефицитными состояниями (синдром Вискотт-Олдрича и другие) и у взрослых, чаще у мужчин. Фактором риска развития у взрослых является приобретенная иммуносупрессия, в частности после аллогенной трансплантации органов.

Клиническая картина: поражение легких с соответствующими пневмониеподобными симптомами - кашель, диспноэ, боль в груди, лихорадка, проливной пот; неврологические симптомы, артралгии, миалгии, нарушения функции желудочно-кишечного тракта. У ряда пациентов - асимптоматическое течение.

Морфология. Лимфоматоидный грануломатоз проявляется в виде узлов, часто билатеральных, в средней и нижней части легких. Нередко имеется образование центральных некрозов и даже полостей. Узловые изменения могут быть в мозгу и почках. Кожные поражения редки, при быстром развитии болезни иногда возможны некрозы и изъязвления в дерме, макропапулярные кожные бляшки. Отмечаются ангиоцентрические и ангиодеструктивные лимфоидные инфильтраты с примесью плазматических клеток, гистиоцитов, эозинофилов, нейтрофилов. Грануломатозный вал обычно отсутствует. Лимфоидные клетки могут иметь крупные размеры, черты атипичности и геном вируса Эпштейна-Барр. В ряде случаев отмечается инфильтрация стенки сосудов. Васкулярные поражения могут быть также в виде фибриноидного некроза.

Большое число атипичных лимфоидных клеток ассоциируется с плохим прогнозом. Морфологически опухоль подразделяется на 3 стадии:

I стадия - лимфоидная инфильтрация без цитологической атипичности,

II стадия - с большим количеством иммунобластов, Ходжкин-подобных клеток и некрозов,

III стадия - рассматривается как субтип диффузной крупноклеточной лимфомы, но и в этой стадии возможен регресс поражений на фоне иммунотерапии и коррекции иммунодефицита.

Иммунофенотип: EBV+ В-клетки экспрессируют CD20 и CD79a, в части случаев - CD30, но отрицательны по CD15. Цитоплазматические и поверхностные иммуноглобулины часто не информативны, в редких случаях могут быть монокло-

интителя. Неопуховое микроокружение, CD4+ клетки, меньше CD8+ клеток. Клинические исследования выявляют клоногенную, связанную с EBV, но в большинстве случаев обнаруживается поликлональность, в том числе и к рецептору. Прогноз неопределенный: могут наблюдаться длительные ремиссии. Больные с поражениями желудка отвечают на агрессивную химиотерапию, но в большинстве случаев - на лечение INF α . Смерть наступает в течение нескольких месяцев после прогрессирования легочных поражений.

Лимфосаркома желудка

Развитие лимфосаркомы желудка вследствие прогрессии лимфоцитомы или из зрелоклеточной опухоли, которая не замечена [1].

В отличие от лимфоцитомы желудка лимфосаркома чаще дебютирует с признаков очевидной патологии желудка: выраженный болевой синдром, рвота, желудочное кровотечение, дисфагия или непроходимость желудка. При гистологическом исследовании выявляется кардиальное или субтотальное инфильтративное поражение слизистой желудка. Рост часто подслизистый и может не соответствовать гистологическим границам. Опухоль часто захватывает все слои стенки желудка (см. рис. 27а) с возможным прорастанием в соседние органы [3]. Обычно вовлекаются регионарные лимфоузлы. Несмотря на агрессивную клиническую картину (в отличие от лимфомы желудка), лимфосаркома желудка на основании диагноза в большинстве случаев является ограниченной стенкой желудка и регионарными лимфоузлами [5].

При гистологическом исследовании выявляется лимфоидная инфильтрация слизистой желудка со светлыми структурными ядрами, часто с крупными размерами с выраженными чертами атипизма и полиморфизма (см. рис. 27б). Ядра имеют удлиненную форму, иногда встречаются ядра с двумя и более ядрами. Цитологические препараты биоптатов слизистой желудка обнаруживают лимфоидные клетки крупных размеров с бластной или волокнистой формой хроматина, с атипичными одной или несколькими нуклеолами. Фенотипически это В-клетки (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+). Для опухоли характерна более высокая пролиферативная активность, чем при лимфоцитоме (обычно 30-40%). При цитогенетическом анализе выявляются характерные для всех диффузных лимфоцитарных лимфосарком нарушения кариотипа: делеция 3q27 (ген bcl-6) и в 25%

случаев транслокация t(14;18) [4].

Лечение. Традиционный онкологический подход в виде первичной резекции лимфосаркомы желудка пересматривается [5-7]. Только хирургическое лечение не исключает развитие рецидива, часто требует проведения обширных резекций или гастрэктомии, снижает качество жизни оперированных больных. Выявлена высокая химиочувствительность опухоли, а 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость после проведения химиотерапии (схема СНОР 4-6 курсов) в комбинации с лучевой терапией в дозе 40 Гр на область желудка и вовлеченные лимфоузлы не уступает хирургической резекции опухоли в сочетании с полихимиотерапией и достигает 70-90% [5]. Хирургический метод лечения уместен при угрожающих ситуациях (кровотечение, перфорация), резистентных локальных процессах и ограниченном первичном и рецидивном поражении. У детей и подростков необходимо помнить о высокой вероятности первичного поражения желудка лимфосаркомой Беркитта, которое требует проведения специфической интенсивной терапии [8].

Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома со склерозом; первичная В-клеточная лимфома тимуса, лимфома средостения, первичная медиастинальная светлоклеточная лимфома В-клеточного типа, первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома.

Патогенез. Клеточный источник медиастинальной лимфосаркомы неясен. Существует версия о ее происхождении из нециркулирующих В-клеток мозгового слоя вилочковой железы, о чем свидетельствует сходство фенотипа клеток и присутствие в 25% случаев телец Гассала в гистологических препаратах. Впрочем, не исключена вероятность вторичного вовлечения вилочковой железы.

Неясен уровень дифференцировки В-клеток. Одни авторы считают, что В-клетки являются предшественниками клеток терминальной стадии, основываясь на их иммунофенотипе [17]. Другие полагают, что В-клетки скорее всего являются предшественниками клеток до зародышевого центра, основываясь на отсутствии мутации bcl-6 [9, 22].

Клиника. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома наблюдается чаще у женщин в возрасте 18-55 лет. Первыми симптомами являются одышка, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, охриплость голоса, кратковре-

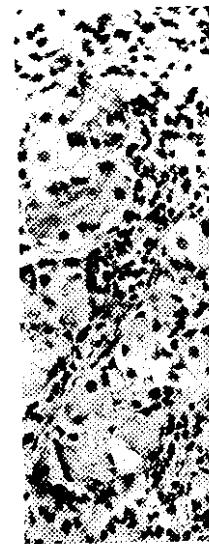


Рис. 27б. Тимическая В-клеточная лимфосаркома. Субстрат опухоли клетками с грубым полиморфизмом.

менная потеря веса, интоксикация. Часто первым симптомом является одышка, боли в передней части грудной клетки, тимическая В-клеточная лимфосаркома с поражением средостения, при этом в структурных, прогрессивных, прогрессирующих изменениях на протяжении жизни. В момент диагностики размеры опухоли составляют 10-15 см. Первые симптомы или прорастание в соседние органы (печень, легкие, нервы) и

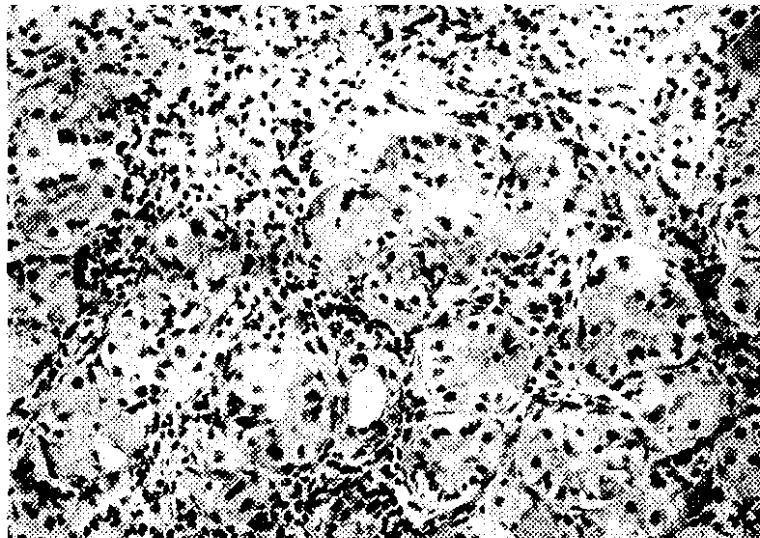
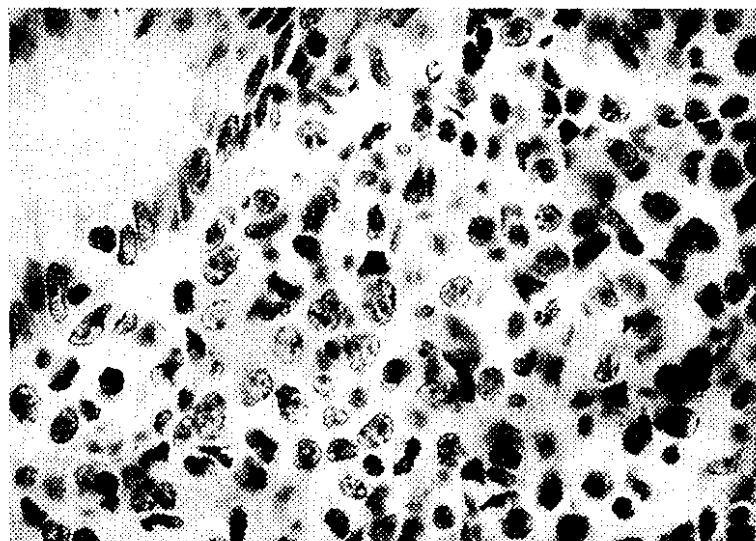


Рис. 27а. Лимфосаркома желудка (гистологический срез, об. х20). Структура железистой ткани разрушена диффузной инфильтрацией полиморфными опухолевыми элементами, проникающими между клетками желудочного эпителия.

Рис. 27б. Тот же препарат (об. х63, имм.). Субстрат опухоли представлен лимфоидными клетками с грубыми чертами атипизма и полиморфизма.



менная потеря сознания, кровохарканье. Симптомы интоксикации наблюдаются редко. Наиболее часто первым признаком заболевания является синдром сдавления верхней полой вены: отек лица, шеи, расширение подкожной венозной сети на передней грудной стенке. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома протекает с поражением лимфоузлов передневерхнего средостения, прорастанием в соседние органы, ткани и структуры средостения, характеризуется быстрым, прогрессирующим течением и плохим ответом на программы химиотерапии первой линии.

В момент диагностики у большинства больных размеры опухолевого образования в средостении составляют более 10 см в диаметре или 2/3 ширины грудной клетки. Опухоль может сдавливать или прорастать в соседние органы и медиастинальные структуры (крупные сосуды, трахея, бронхи, нервы) и долго не давать отдаленных мета-

стазов. Уже при первом обращении часто обнаруживается прорастание опухоли в легкие, плевру, перикард, миокард, мягкие ткани грудной клетки. В запущенных стадиях может быть инфильтрация диафрагмы, поддиафрагмальной клетчатки, надпочечников. Поражение подключичных, шейных, реже подмышечных лимфоузлов наблюдается почти у половины больных. Вовлечение щитовидной железы отмечается редко.

При манифестации заболевания поражения печени, почки, желудка, поджелудочной железы, яичника, нервной системы, костного мозга не наблюдается. Поражение паренхиматозных органов брюшной полости, а также костного мозга и нервной системы возможно при прогрессии и рецидивах заболевания.

В прошлом все лимфатические опухоли, протекающие с первичным поражением средостения, объединялись под диагнозом медиастинальной

лимфосаркомы [1, 2, 5, 6]. Иммунофенотипирование позволило выделить заболевание, морфологическим субстратом которого являлись крупные клетки со светлыми ядрами, имеющие В-клеточную природу. Это заболевание в последующие годы было более четко охарактеризовано клинически и иммунофенотипически и названо первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркомой [1, 17, 15]. В 1994 г. первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома как отдельная нозологическая форма выделена в REAL-классификации [12].

Морфологическая картина разнообразна. Наиболее частым гистологическим признаком является наличие диффузного склероза опухоли, очагов некроза. Определяется 3 типа лимфоидной пролиферации: гигантоклеточная, крупноклеточная и мелкоклеточная (рис. 28).

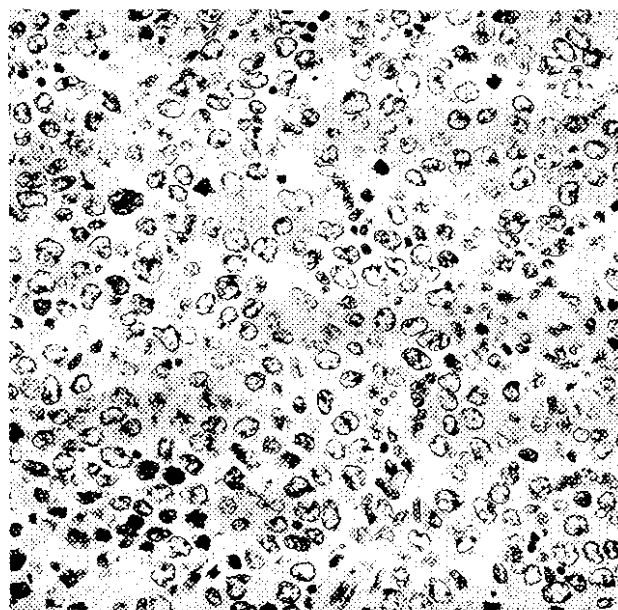


Рис. 28. Первичная В-клеточная лимфосаркома средостения (гистологический срез биоптата, об. x20). Диффузная пролиферация полиморфных крупных клеток со светлыми ядрами и мелкими ядрышками.

Гигантоклеточный тип гистологически представлен клетками, площадь ядер которых составляет $76,24 \pm 19,99 \text{ мкм}^2$ или диаметр клеток больше диаметра ядер малых лимфоцитов в 3-5 раз. Доля гигантских клеток среди других лимфатических клеток составляет более 30%. Ядра неправильной формы. Ядрышки большие полигональной формы, количество ядрышек от 1 до 4 и более. Встречаются многоядерные и двужадерные клетки. Много мумифицированных клеток. Часты митозы. В половине случаев отмечается умеренный фиброз. Выделение гигантоклеточного вари-

анта из общей группы крупноклеточных сарком продиктовано, в частности, и практическими соображениями: часто присутствие гигантских многоядерных клеток приводит к ошибочному диагнозу лимфогранулематоза.

В отпечатках клетки гигантских размеров имеют неширокую цитоплазму голубого цвета, часто она вакуолизирована. Ядра уродливой формы, нередко выглядят, как многодольчатые или многолопастные. В одном ядре может встречаться от 2 до 6 мелких и крупных ядрышек. Ядрышки полигональной формы, с неровными и нечеткими контурами, темнофиолетового цвета. Хроматин волокнистый, иногда бластный.

Крупноклеточный тип представлен клетками больших размеров. Площадь ядер соответствует $37,77 \pm 8,0 \text{ мкм}^2$ или их диаметр больше диаметра лимфоцитов в 2-3 раза. Клетки имеют широкую цитоплазму. Доля крупных среди других лимфоидных клеток может составлять до 75%. Ядра светлые, округлой, овальной, неправильной формы, с мелкодисперсным хроматином. Ядрышки разновеликие от 1 до 3. Нередко встречаются двужадерные клетки. Митозы редки. Склероз различной степени выраженности.

В отпечатках клетки больших и средних размеров имеют широкую, синюю цитоплазму. Иногда цитоплазма вакуолизирована. Ядра полигональной формы, с грубоволокнистым хроматином. Нуклеолы темно-фиолетового цвета, различной величины и формы, от 1 до 3-4 в клетке.

Мелкоклеточный тип представлен лимфоидными клетками с площадью ядер $17,12 \pm 4,34 \text{ мкм}^2$. Доля мелких клеток среди других лимфоидных составляет около 80%. Клетки имеют узкую цитоплазму. Ядра чаще темного цвета, неправильной формы. Ядрышки мелкие 1-3, нечетко очерченные. Встречаются изредка двужадерные клетки. Склероз умеренный не во всех случаях. В отпечатках - клетки средних и малых размеров. Ядра имеют 2-3 мелких ядрышка синего цвета. Хроматин ядер волокнистый.

Иммунофенотип. Опухолевые клетки позитивны по CD20, CD79a, CD19 и негативны по CD21, CD23, CD10, CD5, имеют выраженную или умеренновыраженную пролиферативную активность по PCNA. Активационный маркер CD30 может быть положительным у трети больных, что часто толкает на ошибочную диагностику лимфогранулематоза. При первичной медиастинальной В-клеточной саркоме экспрессия CD30 слабая, по сравнению с его сильной экспрессией при лимфогранулематозе и анаплазированной крупноклеточной лимфосаркоме.

Экспрессия поверхностных и цитоплазматичес-

ких Ig отсутствует. Может быть клональная перестройка генов тяжелых цепей Ig. Экспрессия молекул гистосовместимости I и II классов не выявляется.

Цитогенетика. Наиболее частым признаком является делеция 9p23. В небольшом проценте случаев может определяться делеция 12q31 [14, 13, 19] и короткого плеча 2-й хромосомы [18], амплификация РНК онкогена, а также репрезентация сегмента X-хромосомы.

Наиболее частым **молекулярным** признаком является повышенная экспрессия *mal* гена [10], который локализован в длинном плече 2-й хромосомы и кодирует мембранный протеин. *Mal* ген играет важную роль в регуляции трофической и сигнальной функции мембраны клеток. В небольшом проценте случаев выявляется мутация *c-myc* онкогена или его реаранжировка; мутация *p53*; амплификация *rel* фотоонкогена [21, 22]. Не выявлены реаранжировка *bcl-1*, *bcl-2*, мутация *bcl-6*, *gas*-ген и инфицирование геномом EBV [7].

Дифференциальный диагноз. Лимфобластная лимфосаркома в 50% случаев протекает с поражением лимфоузлов средостения и тимуса. Чаще болеют дети и молодые люди, преимущественно мужчины. У пожилых людей болезнь протекает без поражения медиастинальных лимфатических узлов. В период диагностики у половины больных наблюдается повышение температуры, снижение массы тела. Иногда отмечается сдавление верхней полой вены. Часто выявляется прорастание опухоли в мягкие ткани передней грудной стенки. Характерно раннее вовлечение костного мозга и нервной системы, в крови - картина острого лейкоза.

Гистологически - лимфоидная пролиферация представлена клетками больших размеров и со светлыми ядрами. Клетки имеют узкую цитоплазму, с нечеткими краями ядра. Ядра обычно не имеют нуклеол или содержат маленькие нуклеолы, имеющие нечеткие края. Хроматин структурный. Могут присутствовать тельца Гассала, но тимических цист не бывает. Не обнаруживаются эозинофилы и нейтрофилы.

Иммунофенотипически выделяют Т-, пре-В- и В-клеточные формы. Поражение средостения при Т-клеточной лимфобластной лимфосаркоме встречается в 86% случаев, при пре-В- и В-клеточной лимфосаркоме - очень редко.

При Т-клеточной лимфобластной лимфосаркоме отмечается экспрессия CD1, CD2, TdT и T-10 антигенов. Лимфобластная лимфосаркома лечится так же, как и острый лейкоз, с обязательной профилактикой нейрорлейкемии.

При крупноклеточной анаплазированной лим-

фосаркоме поражение средостения наблюдается в 10% случаев. Эта саркома представляет морфологически и клинически группу разных заболеваний. Иммуногистохимически выделяют 3 типа: Т-, В- и 0- тип. Характерны экспрессия активационного маркера CD30 и транслокация *t(2;5)*. Лечение не разработано.

Лечение. Применение СНОР и СНОР-подобных программ при первичной медиастинальной лимфосаркоме средостения малоэффективно, часты рецидивы и прогрессия заболевания; общая выживаемость короткая [2, 3, 8]. Результаты лечения программой MACOP-B с последующим облучением - разноречивы. Полный положительный ответ достигается по данным разных публикаций от 30 до 80% случаев [11, 16, 23].

Комбинированная интенсивная полихимиотерапия (CHOD и ESHAP) с последующей лучевой терапией позволяет достичь полной ремиссии в 80% случаев. При стабилизации размеров опухолевого конгломерата в средостении на фоне интенсивной полихимиотерапии целесообразно оперативное удаление остаточной опухоли [3, 4].

Лучевую терапию следует выполнять в период достижения полной ремиссии с целью консолидации. Применение ее в случаях прогрессии опухоли или стабилизации чаще осложняется отделенными метастазами или дальнейшей прогрессией заболевания.

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток позволяет достичь пролонгированной безрецидивной выживаемости. Хороший эффект получен у химиочувствительных больных. Пятилетняя общая выживаемость химиочувствительных больных составляет 75%, рефрактерных к химиотерапии - 33% [20]. Безусловно, лучшие результаты достигаются при отсутствии поражения костного мозга и нервной системы и при быстром ответе на полихимиотерапию, чем при отсроченном. Однако опыт применения высокодозной терапии с трансплантацией стволовых клеток при первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркоме невелик. Остается спорным применение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток при рецидивах или при развитии рефрактерности заболевания.

Прогноз. Неблагоприятными прогностическими факторами служат большие размеры опухолевого образования в средостении, наличие экстранодальных очагов, высокий уровень ЛДГ, предшествующая первичная лучевая терапия. Редуцированные дозы препаратов в программах первой линии отрицательно влияют на выживаемость. Некоторые авторы подчеркивают плохой

ответ на терапию у больных в возрасте моложе 20 лет и старше 60 лет.

Лимфосаркомы головного мозга

Первичные лимфосаркомы центральной нервной системы - опухоли, изолированно поражающие центральную нервную систему, проявляющиеся прогрессирующей общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой и длительным временем не способные к метастазированию.

Первичные лимфосаркомы центральной нервной системы составляют менее 12% от всех экстракраниальных лимфатических опухолей [13]. За последние десятилетия частота заболеваемости в иммунокомпетентной популяции возросла в 2 раза, и сегодня составляет в США 7,5 случаев на 1 000 000 населения в год [14]. Опухоль часто развивается у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

Термин "первичная лимфосаркома центральной нервной системы" появился в 70-х гг. в работах К. Леннерта, иммуногистохимически доказавшего лимфоидную природу этой опухоли. Характерная особенность гистологической картины - преимущественный рост опухоли вдоль мозговых сосудов [2].

Гистологическая картина (рис. 29). В подавляющем большинстве случаев - это В-крупноклеточные опухоли, реже наблюдается инфильтрация морфологически зрелыми клетками. Около 10% первичных лимфосарком центральной нервной системы составляют Т-клеточные опухоли.

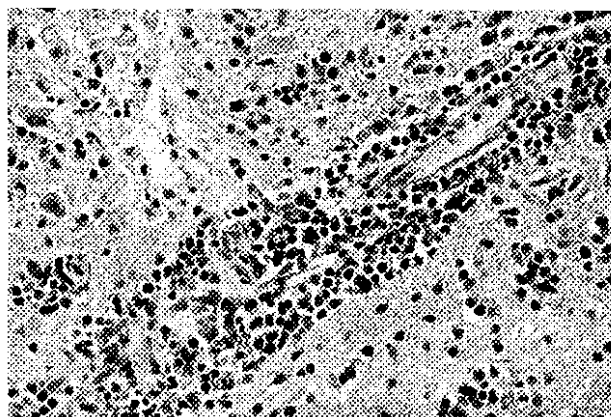


Рис. 29. Лимфосаркома головного мозга (гистологический срез биоптата, об. x20). Преимущественно периваскулярная инфильтрация мелкими, относительно однородными лимфоидными клетками с плотными ядрами.

Молекулярными особенностями диффузных В-крупноклеточных лимфосарком центральной нервной системы являются перестройка гена bcl-

6 у пациентов без иммунодефицита и включение генома вируса Эпштейна-Барр в геном опухолевых клеток у ВИЧ-инфицированных больных [9].

Специфической для лимфосаркомы ЦНС **клинической картины** не существует - клинические проявления заболевания такие же, как и при любых других объемных процессах в центральной нервной системе. Начальные симптомы заболевания - очаговые и общемозговые неврологические симптомы, выраженность и тип которых зависят от локализации процесса. Солитарное и многоочаговое опухолевое поражение встречается одинаково часто. Типичной локализации опухоли в пределах ЦНС нет, она может поражать любую область, включая сетчатку глаза [7, 13].

Обычно опухолевые очаги в ЦНС обнаруживаются при компьютерной или магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. Характерной КТ (МРТ) - картиной для первичной лимфосаркомы ЦНС является активное накопление контрастного вещества с признаками перифокального отека. Именно эти исследования выполняются и в дальнейшем для определения распространенности опухоли в пределах ЦНС и оценки эффективности терапии [4].

Гистологический диагноз устанавливается с помощью стереотаксической биопсии головного мозга. Этот метод позволяет произвести биопсию очага в головном мозге тонкой иглой под контролем компьютерной томографии, не прибегая к трепанации черепа.

Лимфатический лейкоцитоз в ликворе при спинальных пункциях обнаруживается лишь у 20% больных - обычно это пациенты с множественными опухолевыми очагами в головном мозге, прилежащими к мозговым оболочкам. Первичное поражение самих оболочек головного мозга встречается крайне редко.

Наиболее яркой **клинической** особенностью заболевания является длительное ограничение поражения пределами ЦНС [1]. Системные метастазы встречаются крайне редко: поражаются лимфатические узлы, селезенка и костный мозг. При рецидивах болезни также не наблюдается системной диссеминации, практически все рецидивы - локальные [7].

Течение заболевания крайне злокачественное, что определяется уникальной топикой опухоли. Продолжительность жизни больных без лечения составляет в среднем 3 месяца. Хирургическая резекция опухоли неэффективна, после операции общая выживаемость больных составляет около 5 месяцев [11].

Лечение. Применение только лучевой терапии в суммарной общей дозе 40-60 Гр на головной мозг

приводило к 30% непродолжительных полных ремиссий, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных получавших только лучевую терапию, составляла 3-4%, а общая выживаемость - около 10 % [10].

Сегодня основным методом лечения больных первичными лимфосаркомами ЦНС является полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией [10, 17, 18].

Первые работы по применению полихимиотерапии при первичных лимфосаркомах ЦНС относятся к началу 80-х гг. Полученные результаты показали, что стандартная полихимиотерапия (СНОР и СНОР-подобные схемы) малоэффективна при первичных лимфатических опухолях ЦНС и сравнима с эффективностью лучевой терапии. Такие же данные были получены и при применении полихимиотерапии по программе СНОР с последующей лучевой терапией. Причиной низкой эффективности антрациклиновых (адриабластин) и алкилирующих препаратов (циклофосфан) является их малая способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

В середине 90-х гг. впервые появились работы по преимущественному использованию препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер [3, 5, 6]. Эти работы заложили фундамент современного терапевтического подхода к лечению первичных лимфосарком ЦНС:

1. Использование препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер - метотрексата, тиофосфамида, тенипозид, кармустина, винкристина, цитозара и идарубицина.
2. Использование высоких доз метотрексата.
3. Комбинация полихимио- и лучевой терапии.

Основным компонентом всех современных программ первой линии терапии является метотрексат. Применение высоких доз этого препарата обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию его в ликворе, а раннее (через 6-12 часов) назначение не проникающего через гематоэнцефалический барьер лейковорина позволяет избежать системной токсичности.

После химиотерапии назначается лучевая терапия на головной мозг в суммарной дозе 40-50 Гр. Такая тактика позволяет получить 90% ответов на терапию, до 70% полных ремиссий и до 60% 2-летней общей выживаемости [8].

В ГНЦ РАМН с 1998 г. применяется программа TioCaTeMeD:

- тиофосфамид 50 мг/м² в/в капельно в 1-й день,
- кармустин 65 мг/м² в/в капельно в 1-2-й дни,
- тенипозид 30 мг/м², или вепезид 65 мг/м² в/в в 1-5-й дни,

- метотрексат 5 г/м² в/в капельно в 15-й день,
- дексаметазон 24 мг в/в капельно 1-7-й дни.

Начало следующего курса на 29-й день. Всего проводится 5-6 курсов с последующей лучевой терапией на головной мозг в суммарной дозе 30-40 Гр. Применение более высоких доз облучения не рекомендуется ввиду опасности развития постлучевой энцефалопатии.

Комбинация TioCaTeMeD и лучевой терапии у больных без хирургической резекции опухоли позволяет получить 87% полных ремиссий, 62% безрецидивную и 100% общую 2-годичную выживаемость. У больных, получивших полихимиотерапию после резекции опухоли результаты лечения значительно хуже: безрецидивная и общая 2-летняя выживаемость составляют 12,5 и 37% соответственно.

Лечение рецидивов заболевания остается значительной терапевтической проблемой: повторное применение курсов первой линии и курсов, включающих цитозар, идарубицин и другие препараты, обычно неэффективно. Попытки применения стандартных доз терапевтических моноклональных антител (мабтера), также проникающих через гематоэнцефалический барьер, не имели эффекта.

При рецидивах лимфосаркомы головного мозга мы используем курс полихимиотерапии по схеме:

- натулан 100 мг/м² ежедневно 1-14-й дни,
- цисплатин 100 мг/м² на фоне маннитола в 1-й день,
- вепезид 100 мг в/в капельно в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й дни.
- винкристин 2 мг в/в струйно в 8-й день,
- солюмедрол 500 мг в/в капельно 1-5-й дни, 200 мг в/в капельно 6-10-й дни, 100 мг в/в капельно 11-14-й дни.

Этот курс позволяет получить до 50% полных ремиссий, однако период наблюдения пока не превышает года.

По данным большинства исследователей, основными прогностическими факторами при первичной лимфосаркоме ЦНС являются возраст больных и масса опухоли [7]. Тяжелые осложнения полихимиотерапии у больных старше 60 лет включают: продолжительные миелотоксические агранулоцитозы, внутримозговые абсцессы, кровоизлияние в мозг, прогрессирующую деменцию, что диктует необходимость снижения доз химиопрепаратов в два раза и применения КСФ.

Таким образом, первичная лимфосаркома ЦНС на сегодняшний день - вполне курабельное заболевание.

Лимфосаркома яичка

Первичная лимфосаркома яичка - достаточно редко встречающаяся патология (около 1% всех лимфом, 5% новообразований яичка). Однако у мужчин после 60 лет первичная лимфосаркома является наиболее часто встречающимся новообразованием яичка [15]. Диагностируется лимфома, начиная с раннего детского возраста, но наиболее часто встречается у пожилых пациентов.

На рис. 30 представлен гистологический препарат первичной лимфосаркомы яичка. При первичной лимфоме яичка характерным признаком является поражение тубулярного аппарата яичка (в отличие от вторичных поражений, когда присутствующая лимфоидная инфильтрация яичка не прорастает тубулы) [8].

Есть несколько сообщений о первичной фолликулярной лимфоме яичка. Лимфома характери-

зуется фолликулярным типом роста, присутствием на поверхности CD10. Особенностью этой лимфомы являются отсутствие bcl-2 и присутствие bcl-6 (соответственно присутствие t(3;14) и отсутствие t(14;18) [4, 8, 11].

Иммунофенотип. Типичным является присутствие CD19, CD20, CD22, CD79a. Основная масса случаев первичной лимфомы яичка - это случаи В-клеточных лимфом. Однако встречаются единичные сообщения о Т-клеточных первичных лимфомах яичка [1, 2, 7, 9, 10, 11]. Среди этих сообщений наиболее часты описания лимфом с Т/НК фенотипом (CD56+). Представляют интерес сообщения из Китая, в которых в двух группах пациентов (11 и 16 человек) с первичными лимфомами яичка значительную часть составляли случаи Т-клеточных лимфом (5 и 12 случаев соответственно), что, как отмечают сами авторы, резко расходится со статистикой западных авто-



Рис. 30а. Т-клеточная лимфосаркома яичка (гистологический срез, об. х5). Массивная лимфоидная инфильтрация, проникающая между канальцами органа (указана стрелками).

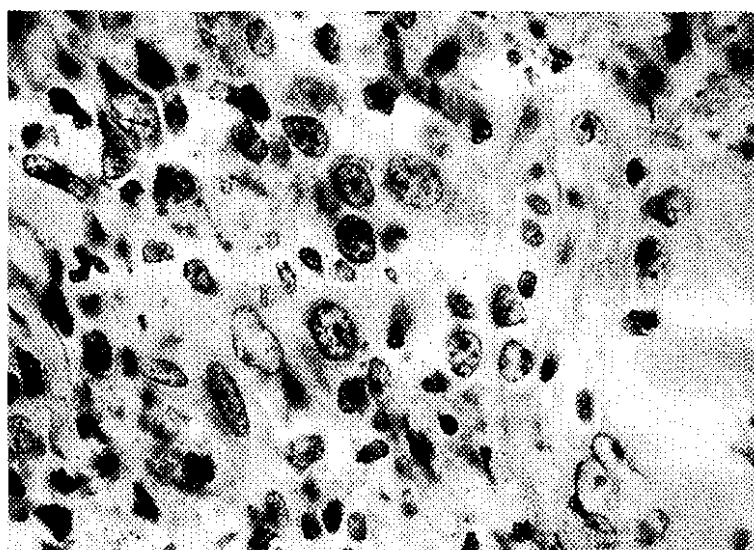


Рис. 30б. Тот же препарат (об. х63, ИММ.). Субстрат опухоли представлен полиморфными лимфоидными клетками со светлыми ядрами с грубыми чертами атипизма.

ров [10,12].

Клиническая картина. Увеличение в объеме одного или обоих яичек, может быть болезненность при пальпации. Интоксикация не характерна. Уровень ЛДГ повышается редко [5]. Вовлечение костного мозга - около 15% [5].

Наиболее частые пути метастазирования - экстранодальные (до 60%): ЦНС, контрлатеральное яичко, Вальдейерово кольцо, кожа, почки, легкие, щитовидная железа, верхняя челюсть [5, 15]. Также возможно метастазирование в лимфоузлы (40%) [5]. Примечательным фактом является то, что при вовлечении в патологический процесс ЦНС гораздо чаще поражение носит характер интратумора, а не нейрорлейкемии [5].

Лечение. Течение заболевания отличается агрессивностью. При первоначальном локальном поражении одного яичка применение только хирургического лечения сопровождалось ранним рецидивированием. Так как достаточно частой локализацией рецидива было контрлатеральное яичко, предпринимались попытки сочетания хирургического лечения с облучением паховой области и противоположного яичка. Данная методика давала лучшие результаты по количеству рецидивов в противоположное яичко, однако не снижала числа рецидивов в других регионах. Эти результаты привели исследователей к заключению о необходимости проведения системного воздействия - химиотерапии.

Лечение по программам СНОР, СОРА, СНОР-подобных курсов, МАСОР-В, СVP позволяет в большинстве случаев достичь клинической ремиссии, однако, как правило, весьма непродолжительной. Лучшие результаты были получены при включении в программу следующих препаратов: метотрексат 3 г/м², фракционированный циклофосфан 1,5 г/м² (6 введений за 3 дня), винкристин, адриамицин 60 мг/м². За этой химиотерапией следовали 2 консолидирующих курса, включавшие цитозар в дозировке 3 г/м² в течение 3-5 дней. Результаты проведенного лечения: 4 из 30 больных умерли от прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии в период до 8 месяцев от начала терапии. Остальные 26 пациентов живы с медианой выживаемости 112 месяцев (от 53 до 201 месяца). Безрецидивная выживаемость для всей группы пациентов составила 87 ± 10%.

Первичные лимфатические опухоли щитовидной железы

Лимфатические опухоли щитовидной железы

- довольно редкий вид опухолей, по разным данным составляет до 5% новообразований щитовидной железы [22]. Первичная лимфома щитовидной железы встречается в 2-4% случаев опухолей железы и в 2% экстранодальных лимфом [14]. Приблизительно в 70% наблюдается первичное поражение железы, в 30% - вторичное [12].

Первичные лимфатические опухоли щитовидной железы представляют собой гетерогенную группу опухолей. К ним относятся: первичная лимфоцитома щитовидной железы из клеток маргинальной зоны (встречаемость - до 30%) [5, 6], диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, которая может быть как первичной, так и развившейся в результате трансформации лимфоцитомы (встречаемость - до 70%) [7]. При этом, "трансформированная" лимфосаркома встречается в половине процентов случаев [6, 7], Т-клеточные первичные лимфатические опухоли - менее 5% [8].

Вторичное вовлечение щитовидной железы описано при лимфоме Беркитта, Беркиттоподобной лимфоме, В-крупноклеточной и периферической Т-клеточной лимфосаркомах, волосатоклеточном лейкозе, НК-клеточном лейкозе [12].

Первичные лимфатические опухоли щитовидной железы чаще встречаются у женщин (соотношение мужчин : женщин = 1 : 3-4), средний возраст на момент установления диагноза составляет 60-65 лет [20, 24]. Первичные лимфатические опухоли щитовидной железы в 65-80% случаев ассоциированы с тиреоидитом Хашимото [2, 12, 16, 24].

В норме в паренхиме щитовидной железы лимфоциты отсутствуют. Появление лимфатической инфильтрации наблюдается при воспалительных процессах, как правило, аутоиммунных. Деструктивные изменения эпителия при аутоиммунном тиреоидите нарастают постепенно, длительно поддерживается воспалительная реакция, прогрессирует инфильтрация, как правило, В-лимфоцитами, которые способны к делению, дифференцировке и созреванию до плазматических клеток непосредственно в ткани железы. Там же происходит секреция аутоантител.

Морфология. Первичная лимфоцитома щитовидной железы представляет собой опухоль из морфологически зрелых В-лимфоцитов с фенотипом клеток маргинальной зоны (CD19+, CD20+, CD79a+, FMC7+, CD10-, CD5-, CD23-, bcl2- и циклин D1-, клетки несут поверхностные иммуноглобулины и клональны по типу легкой цепи).

Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома щитовидной железы характеризуется приобрете-

нием клетками черт атипизма и полиморфизма. В гистологическом препарате выявляются крупные клетки с уродливыми ядрами и разновеликими нуклеолами. Клетки несут фенотип CD19+, 20+, CD22+, CD79a+ и характеризуются высокой пролиферативной активностью (Ki-67>50%) [10] (рис. 31).

Клиника. В 100% случаев первичного поражения железы основным клиническим проявлением является ее увеличение (зоб). По мере роста опухоли появляется симптоматика сдавления окружающих органов: осиплость голоса (57%), стридор, диспноэ (55%), дисфагия (45%). В 80% случаев обнаруживается гипотиреоз [16].

Клинические проявления лимфоцитомы и лимфосаркомы схожи, однако при лимфосаркоме на-

блюдается более раннее появление симптомов сдавления окружающих органов.

Диагностика. При физикальном обследовании выявляется увеличение щитовидной железы, часто определяются единичные или множественные узловые образования. Возможно обнаружение увеличенных регионарных и отдаленных лимфоузлов. УЗИ позволяет выявить гипозоногенные, как правило, множественные узлы в одной, либо в обеих долях железы, определить их размеры [23].

В последнее время широкое применение нашел метод тонкоигольной аспирационной биопсии, позволяющий получить как цитогистологический материал, так и обеспечить возможность проведения иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследова-

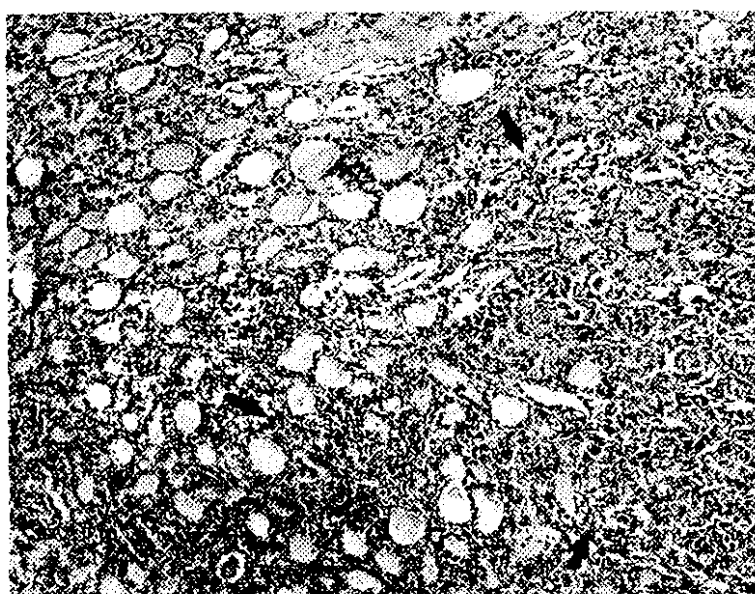


Рис. 31а. В-клеточная лимфосаркома щитовидной железы (гистологический срез, об. х5).

Пространство между фолликулами щитовидной железы инфильтрировано лимфоидными клетками (выделено стрелками).

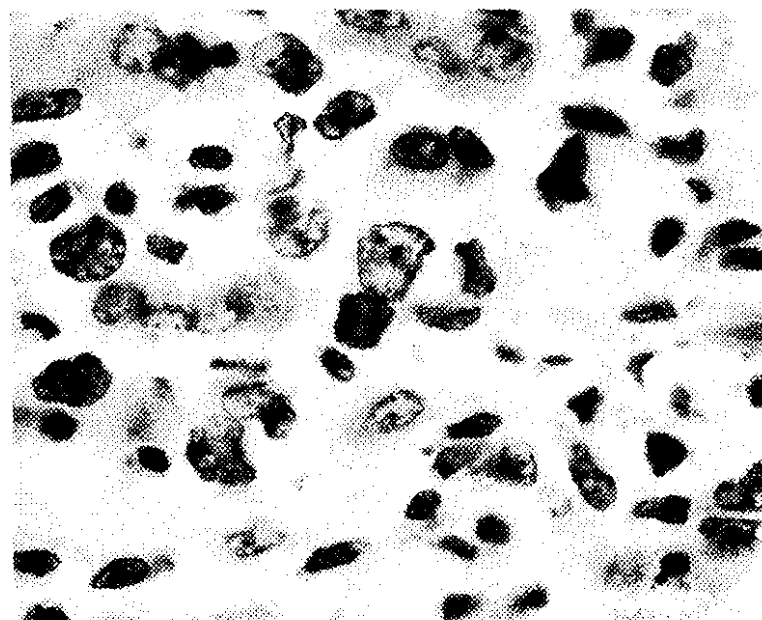


Рис. 31б. Тот же препарат (об. х63, имм.)

Инфильтрат полиморфен, представлен смесью малых лимфоцитов и грубо атипичных светлых лимфоидных клеток с мелкими и крупными полигональными ядрами.

ний. Чувствительность метода составляет 70-90% [5, 11]. В случае неудачной чрескожной тонкоигольной биопсии показана открытая биопсия щитовидной железы [3]. В качестве рутинного метода необходимо определить гормональный статус (ТТГ, Т3, Т4) пациента.

Прогноз. Лимфоцитома щитовидной железы единодушно признана опухолью со сравнительно хорошим прогнозом - 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 85%, причем в начальной стадии - приближается к 100% [7, 21]. К хорошим прогностическим факторам относят ограничение опухоли пределами железы, отсутствие симптомов сдавления, размер опухоли менее 10 см, отсутствие очагов некроза в ткани опухоли [22]. Показано, что лимфосаркома, развившаяся на месте лимфоцитомы, как правило, диагностируется на более поздней стадии и имеет худший прогноз по сравнению с первичной В-крупноклеточной лимфосаркомой. По данным специалистов Andersen Cancer Center наиболее значимыми прогностическими факторами являются ответ на терапию, стадия и наличие медиастинального поражения [9]. А. Belal и соавт. [4] считают наиболее значимыми прогностическими факторами: вовлечение средостения, возраст, пол, стадию, гистологический вариант, уровень ЛДГ и размеры первичной опухоли; ответ на терапию не коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью. Отмечено, что пациенты с лимфатическими опухолями, развившимися на фоне тиреоидита Хашимото, и отсутствием "В" симптомов имеют более высокую безрецидивную выживаемость [4].

Лечение. Историческим методом в лечении первичных лимфатических опухолей щитовидной железы являлся хирургический, который и до сих пор не потерял своей актуальности. Радикальная тиреоидэктомия может являться как основным (локализованные формы лимфоцитомы), т.е. без последующей химиолучевой терапии [25], так и первым этапом в лечении локализованных форм В-клеточной лимфосаркомы. Причем в случае проведения нерадикальной операции (гемитирео-

идэктомии или субтотальной резекции железы) всегда существует риск контрлатерального рецидива [18]. В то же время многие авторы в связи с развитием химиолучевой терапии считают, что активная хирургическая тактика оправдана только при наличии выраженных признаков сдавления опухолью жизненно важных органов [15, 24]. Лимфоцитомы локализованных стадий могут быть вылечены облучением [14].

Лимфоцитомы хорошо отвечают на монотерапию циклофосфаном с последующей лучевой терапией, либо на полихимиотерапию по программе СОР (циклофосфан, винкристин, преднизолон) [3]. Есть сообщения об эффективности применения аналогов пуринов (флударабина) при лимфоцитоме [17]. В-крупноклеточная лимфосаркома как первичная, так и лимфоцитома с трансформацией в лимфосаркому, требует более агрессивной терапии: 6 курсов СНОР с последующей лучевой терапией [3]. Учитывая пожилой возраст больных, проведение более радикальной химиотерапии представляется нецелесообразным.

Первичная Т-клеточная лимфосаркома щитовидной железы

Крайне редкая опухоль, встречается лишь единичные описания в литературе. Ввиду этого говорить о каких-либо клинко-морфологических особенностях не представляется возможным [6]. Описано возможное сосуществование с хроническим аутоиммунным тиреоидитом [2]. Имеются сведения об ответе на стандартную СНОР-терапию с последующей лучевой терапией [6]. В целом Т-клеточная лимфосаркома ассоциирована с более неблагоприятным прогнозом, чем В-клеточная. Общая 5-летняя безрецидивная выживаемость I-II E стадии составляет 74 и 35% соответственно.

F. Forconi и соавт. сообщили об успешном лечении пациентки 39 лет с CD30+ неанapлазированной периферической Т-клеточной лимфосаркомой с поражением щитовидной железы и лимфоузлов средостения 8 курсами МАСОР-В и последующей высокодозной терапией с трансплантацией костного мозга [8].

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Т-клеточные опухоли происходят из лимфоидных клеток, общий предшественник которых на первых этапах дифференцировки мигрирует в тимус и там проходит ряд начальных этапов созревания. (см. Руководство по гематологии, т. 1, 2002, раздел "Лимфоциты").

Т-клеточные опухоли в популяции встречаются

редко, поэтому классификации Т-клеточных опухолей носят неокончательный характер. В настоящее время используются очень близкие друг другу классификации ВОЗ и отечественная (А.И. Воробьев и М.Д. Бриллиант 1985-2002 гг.). В табл. 3 приводится классификация Т-клеточных опухолей, основанная на дополнении классификации ВОЗ.

Таблица 3

Классификация Т-клеточных лимфатических опухолей	
Классификация ВОЗ (2001 г.)	
Т-лимфомы/лейкозы из предшественников Т-клеток (ранние Т-клеточные опухоли): Острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток Бифенотипический острый лейкоз	
Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные опухоли	
Т- и НК-клеточные лейкозы/диссеминированные лимфомы: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых Агрессивный НК-клеточный лейкоз	
Экстранодальные лимфомы: Экстранодальная НК/Т-лимфома, назальный тип Гелатолиенальная Т-клеточная лимфома Энтеропатический тип Т-клеточной лимфомы Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома	
Экстранодальные кожные лимфомы: Грибовидный микоз Синдром Сезари Первичная кожная анаплазированная крупноклеточная лимфома Лимфоматоидный папулез	
Опухоль неопределенной линии и стадии дифференцировки: Бластная НК-клеточная лимфома	
Периферические Т-клеточные нодальные лимфомы Периферическая Т-клеточная лимфома, далее неуточненная Анаплазированная крупноклеточная лимфома Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	
Добавление А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (1985-2002 г.)	
Т-лимфомы/лейкозы из предшественников Т-клеток (ранние Т-клеточные опухоли или неопределенный тип): Т-лимфобластная лимфосаркома* тимуса и лимфатических узлов переднего средостения	
Т- и НК-клеточные опухоли с периферическим (посттимическим) фенотипом: Т-клеточный лейкоз с апластическим синдромом Т-клеточный лейкоз с парциальной красноклеточной аплазией Т-клеточная лимфосаркома с поражением переднего средостения	

Примечание. * В тех случаях, когда речь идет о морфологических признаках атипизма и полиморфизма опухолевых клеток, в нашей классификации используется термин не лимфома, а лимфосаркома.

Т-лимфомы/лейкозы из предшественников Т-клеток (ранние Т-клеточные опухоли)

К этой группе относятся острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток, бифенотипический острый лейкоз и Т-клеточная лимфобластная лимфосаркома. Клиника, морфология и принципы лечения ОЛЛ из предшественников Т-клеток и бифенотипического острого лейкоза описаны в разделе "Острые лейкозы" (Руководство по гематологии, т. 1, 2002).

Т-клеточная лимфобластная лимфосаркома с поражением переднего средостения и лимфаденопатией выше диафрагмы относится к

ранним Т-клеточным опухолям, особенно у детей и молодых пациентов. Но в части случаев определяются и ранние, и периферические маркеры, что создает трудности по определению ее принадлежности.

Клиника. Характерно поражение тимуса с прорастанием капсулы и мягких тканей. Опухоль всегда имеет диффузный рост и быстро метастазирует, в том числе в оболочки мозга и яички.

Морфология. Цитологически - клетки с конволютивными и неконволютивными ядрами, чаще малых и средних размеров, с бластной структурой ядра и нерезко прокрашенными нуклеолами. Много митозов. Нередко присутствует много мак-

рофагов, которые в гистологических препаратах создают картину, сходную с лимфомой Беркитта ("звездное небо").

Иммунофенотип. Доказательства Т-клеточной природы опухолевых клеток (из предшественников Т-лимфоцитов) базируются на выявлении маркеров ранних стадий дифференцировки Т-лимфоцитов (цитоплазматические или мембранные CD1a+, CD3+ и TdT - терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы). Реже встречаются случаи с отсутствием экспрессии CD3, даже цитоплазматического, но с сильной экспрессией CD7, TdT и CD34. Эти случаи требуют исключения В-клеточной или миелоидной природы опухоли, для чего необходимо исследовать маркеры В-лимфоцитов и миелоидной линии. Опухолевые Т-клетки более поздних стадий дифференцировки могут экспрессировать фенотип: CD1-cCD3+CD4-CD8- и CD1+cCD3+ CD4+CD8+; обычно выявляется TCRab, редко - TCRgd. Отдельные случаи отмечены экспрессией CD16+ CD56+ CD57+ (NK-клеточная линия).

Лечение проводится по схемам, предназначенным для ОЛЛ.

Т-клеточные лимфомы со зрелым периферическим фенотипом

Данная группа включает хронические Т/НК-клеточные лейкозы и лимфомы, нодальные, экстра-нодальные и редкие Т-клеточные лимфомы. Группы гетерогенны, объединяет их только Т-клеточное происхождение.

Хронические Т/НК-клеточные лейкозы и лимфомы включают Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный хронический лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых HTLV1+, хронический лимфолейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, агрессивный НК-клеточный лейкоз.

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, синонимы: "knobby", "холмистый" тип Т-клеточной лейкемии, Т-клеточный хронический лимфолейкоз. Встречается редко - 1 на 1 млн населения и не более 2% случаев лимфатических лейкозов взрослых.

Клиническая картина. Наблюдаются генерализованная лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, поражение костного мозга, анемия и тромбоцитопения. Абсолютный лимфоцитоз может быть очень высоким, более $100 \times 10^9/\text{л}$. Изредка встречаются кожные инфильтраты (у 20% больных) без эритродермии.

Морфология. В крови и костном мозге лимфоциты среднего размера с круглыми или овальными неравномерными ядрами и нечетко видимыми в световом микроскопе нуклеолами. Цитоплаз-

ма базофильная, не содержащая азурофильных гранул. Вариант из малых клеток более редкий (у 25% больных). Еще реже (до 5% случаев) встречается вариант с церебриформными ядрами (Сезари-подобный вариант). Цитохимически - интенсивное окрашивание α -нафтилацетатэстеразой.

В гистологических препаратах инфильтративный рост наблюдается как в лимфатических узлах, так и в костном мозге и селезенке. Кожа (при поражении) содержит инфильтраты в дерме без проникновения в эпидермис. В селезенке инфильтраты в красной и белой пульпе. Выраженная сосудистая сеть с высоким эпителием венул. Реактивный компонент микроокружения не выражен.

Иммунофенотип. По иммунофенотипической характеристике лейкозные клетки занимают промежуточное место между кортикальными тимоцитами и периферическими лимфоцитами: CD3/TCR $\alpha\beta$ +, CD2+, CD4+, CD5+ и CD7+ с различным уровнем экспрессии Т-клеточных активационных маркеров, изредка (15% случаев) CD4+/CD8+. В некоторых случаях пропорция клеток, коэкспрессирующих CD4+/CD8+, бывает увеличенной и сопровождается присутствием в ядрах TdT, но в большинстве случаев экспрессия CD1a, CD34 и TdT отсутствует.

Рearанжировка генов γ - и β -цепей TCR наблюдается во всех случаях.

Цитогенетика. Могут наблюдаться инверсия длинного плеча 14-й хромосомы (q11,q32 - 80% случаев), транслокация t(14,14)(q11,q32) - 10% случаев, аномалии 8-й хромосомы (8p11), t(8,8)(p11-12,q12), в том числе трисомия 8 (70-80% случаев). Менее часто наблюдается транслокация t(X,14)(q28,q11), что связано с изменениями в 14q11 - локусе TCRab гена MTCP1 и гена TCL1 в Xq28. Нередко встречается ген 11q23, свойственный атаксии-телеангиэктазии.

Лечение. Этот лейкоз - высокоагрессивная опухоль с плохим прогнозом и ответом на химиотерапию (выживаемость менее года). Только Anti-CD52 (CAMPATH 1H) может иногда дать быструю редукцию опухоли. Менее часто удается получить ответ на пентастатин и комбинированную химиотерапию по СНОР-подобным программам. Поэтому при получении ремиссии рациональна ауто- или аллотрансплантация стволовых клеток.

Хронический лимфолейкоз из больших гранулярных лимфоцитов составляет 2-3% случаев заболеваний с картиной хронического лимфолейкоза. Это гетерогенная группа заболеваний, объединенная по признаку лимфоцитоза с преобладанием больших гранулярных лимфоцитов.

Клиника. У большинства больных отмечается длительное клиническое течение. Обычно имеет

место поражение костного мозга, селезенки и печени. Опухолевый рост в кишечнике встречается крайне редко. Процесс требует разграничения с реактивным лимфоцитозом при ответе на вирусные и другие инфекции. Реактивный лимфоцитоз с увеличением количества NK-клеток может протекать бессимптомно, но нередко наблюдается у больных с ревматоидным артритом, синдромом Фелти. Эти же синдромы (синдром Фелти, ревматоидный артрит) нередко сочетаются с клональным, опухолевым процессом - лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов с реаранжировкой генов T-клеточных рецепторов.

Лейкемические проявления при хроническом лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов незначительны, но в редких случаях отмечен высокий лейкоцитоз. Эти случаи характеризуются плохим прогнозом. Уровень лимфоцитоза играет большую роль в установлении диагноза. Диагностически значимый уровень больших гранулярных лимфоцитов более $5 \times 10^9/\text{л}$, но диагноз ставится при длительном течении и при более низком уровне - $2 \times 10^9/\text{л}$ больших гранулярных лимфоцитов в крови. Часто наблюдаются нейтропения, вплоть до агранулоцитоза, повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов, гипергаммаглобулинемия.

Морфология. Лимфоциты по размеру приближаются к пролимфоцитам, имеют бледную цитоплазму и азурофильные гранулы, которые обнаруживаются в цитоплазматических тубулярных структурах большинства пролиферирующих клеток и содержат цитотоксические белки, в основном перфорин и гранзим В.

В гистологических препаратах костного мозга и пораженных органов инфильтративный диффузный рост выражен в различной степени. Чаще инфильтрация опухолевыми клетками занимает около половины территории.

Иммунофенотип. Т-клеточные и NK-клеточные лейкозы и лимфомы происходят из общего предшественника Т-лимфоцитов, экспрессирующего CD3ε+ (эпсилон), которые дифференцируются в две линии лимфоцитов, имеющих сходную морфологию. Хронический лимфолейкоз из больших гранулярных лимфоцитов включает несколько основных иммунофенотипических вариантов цитотоксических Т- и NK клеток. Чаще наблюдается Т-клеточный фенотип CD3/TCRαβ+, CD8+ и различные комбинации CD16, CD56, CD57 и CD11b. Бывают случаи коэкспрессии NK и Т-клеточных антигенов. В случаях CD8+ CD16+CD56- почти всегда выявляется клональная реаранжировка генов TCR. Иногда наблюдаются случаи CD4+, CD8+ или γδ-CD4-CD8-субтипы и очень

редко CD4+CD8-.

Клональная перестройка генов Т-клеточных рецепторов встречается часто и служит дополнительным фактом, подтверждающим опухолевую природу процесса. При отсутствии клональной перестройки случаи Т-клеточной пролиферации должны пересматриваться каждые 3-6 месяцев для уточнения природы лимфоцитоза, включая исследование Т-клеточных рецепторов. Увеличение числа NK-клеток в крови более $1 \times 10^9/\text{л}$ или наличие аномального иммунофенотипа служит показанием для диагностической биопсии с целью выявления опухолевой пролиферации лимфоцитов в тканях. Доказать клональность по реаранжировке генов Т-клеточных рецепторов удается не всегда.

Цитогенетика. Необычные кариотипы при Т-клеточном лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов описаны K.F. Wong и соавт. (1999): inv (7) (p15q22) - в одном случае, inv (14) (q11q32) - в другом.

Контрольные точки 7p14-p15 и 14q11 совпадают с генами цепей Т-клеточного рецептора-гамма и TCR-α/TCR-δ соответственно.

Лечение. В период, когда клиника заключается только в присутствии избыточного количества больших гранулярных лимфоцитов в периферической крови, лечение длительное время не начинается. Возникает необходимость в дифференциальной диагностике с различными реактивными состояниями, особенно когда не определяются надежные признаки клоновой природы больших гранулярных лимфоцитов. Начало лечения обычно связано с осложнениями, чаще всего аутоагрессивной природы. Клинические проблемы при лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов обычно связаны с нейтропенией, которая может стать причиной летальных исходов. У некоторых больных обнаруживается ответ на ростовые факторы.

Синдром парциальной красноклеточной аплазии в 60% случаев регрессировал на фоне терапии преднизолоном и циклофосфамидом. При наличии сопутствующих аутоагрессивных процессов нередко применяется циклоспорин А. Спленэктомия не всегда устраняет цитопенические синдромы. У многих больных процесс со временем прогрессирует и требует назначения химиотерапии, терапией выбора являются антрациклины-содержащие курсы или пентастатин.

Агрессивный NK-клеточный лейкоз (синонимы: лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов NK-клеточного типа) - редкий вид лейкоза с системной пролиферацией лимфобластоидных NK-клеток. Встречается в Юго-Восточной Азии у под-

ростков и молодых мужчин, реже - у женщин.

Клиника. Лихорадка, выраженные общие симптомы интоксикации, лейкемическая картина крови, гепатоспленомегалия, часто, но не всегда - увеличение лимфатических узлов. Поражения кожи отсутствуют. Множественные органые нарушения. Анемия, тромбоцитопения, нейтропения и В-симптомы наблюдаются в 80% случаев. Часто имеют место различные виды васкулита, коагулопатий, геморрагический синдром. Иногда манифестация заболевания связана с укусом москитов.

Дифференциальный диагноз требует исключения прогрессии и лейкемизации лимфомы назального типа.

Морфология. Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов NK-типа представлен лимфоцитами более крупных, чем в норме размеров, с гиперхромными ядрами различной величины и неотчетливыми нуклеолами. Цитоплазма бледная или слегка базофильная, содержит азурофильные гранулы.

Гистологически - массивные очаги или сплошные инфильтраты в костном мозге и пораженных органах, состоящие из больших гранулярных лимфоцитов с неравномерными ядрами с конденсированным хроматином и малыми нуклеолами. Часты некрозы. Выражен реактивный компонент в микроокружении, гемофагоцитоз. Отсутствует выраженная васкуляризация.

Иммунофенотип. Характерны: фенотип CD2+CD3-CD3e+CD56+CD57-CD11b+/-CD16+/- и положительная реакция на цитотоксические белки. В сыворотке крови определяется растворимый Fas-лиганд.

TCR-рецептор не реаранжирован. Цитогенетические аномалии - различные: del(6)(q21q25) и другие, у женщин описана инактивированная X-хромосома.

Дифференциальный диагноз с хроническим лимфолейкозом и лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов с фенотипом Т-клеток принципиально важен, так как от этого зависит назначение терапии. Основное различие - в остроте клинических симптомов, большей выраженности органной гиперплазии, проявлениях васкулита и нефротического синдрома. Для агрессивного NK-клеточного лейкоза характерен более молодой возраст больных.

Прогноз фатальный - от 1-2 недель до 1-2 лет. Лечение - по программе острого лимфобластного лейкоза (см. соответствующий раздел).

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (синонимы: Т-иммуобластная саркома, Т-клеточная лимфома/лейкоз HTLV-1+) в международных клас-

сификациях используется для CD4+CD25+ Т-клеточного лейкоза, связанного с наличием антител к HTLV-1. Считается эндемичным для Японии, центральной Африки и стран Карибского бассейна. Составляет около 2,5% среди лимфом, несущих HTLV-1+, в Японии. В остальных регионах описаны только спорадические случаи.

Клиника. В соответствии с особенностями клинической и гематологической картины выделяют 4 варианта течения заболевания: острый, лимфоматозный, хронический и тлеющий.

- для острого варианта характерны высокий лейкоцитоз, генерализованная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение кожи и костного мозга, гиперкальциемия, высокий уровень ЛДГ. Нередко наблюдаются эозинофилия и выраженный вторичный иммунодефицит с частыми случаями оппортунистических инфекций;
- лимфоматозный вариант отличается отсутствием опухолевых клеток в периферической крови и выраженной лимфоаденопатией. Может протекать остро, но гиперкальциемия наблюдается редко;
- хронический вариант может сопровождаться поражением кожи и абсолютным лимфоцитозом. Количество атипичных лимфоцитов на фоне абсолютного лимфоцитоза невелико. Гиперкальциемия отсутствует.
- тлеющий вариант характеризуется длительным скрытым периодом, наличием кожных и легочных поражений. В крови, при нормальном содержании лейкоцитов, - около 5% опухолевых клеток, гиперкальциемия отсутствует. Переход хронических вариантов в прогрессирующую стадию с острым течением наблюдается в 25% случаев.

Морфология. Циркулирующие клетки имеют крупные ядра, иногда высоко плеоморфные. Цитоплазма базофильная. Небольшая часть клеток - лимфобластоидного типа с дисперсным хроматином и атипичными нуклеолами. При остром варианте могут встречаться гигантские клетки с конволютивными или цереброформными ядрами. В редких случаях плеоморфизм ядер выражен при малых размерах лимфоцитов, причем размеры клеток часто не коррелируют с остротой течения заболевания.

При гистологическом исследовании костного мозга выраженная диффузная инфильтрация наблюдается не всегда. Выражена активность остеокластов даже при отсутствии значительной лимфоидной инфильтрации. Лимфатические узлы диффузно инфильтрированы плеоморфными лимфоцитами различных размеров. Без специальных исследований эти клетки не отличимы от кле-

ток других диффузных лимфом. Реакция микроокружения обычно незначительная. Нередко отмечается эозинофилия. В части случаев возникает необходимость дифференциальной диагностики гистологической картины лимфатического узла с лимфогранулематозом.

При хроническом и тлеющем вариантах меньше выражен клеточный атипизм, меньше размеры опухолевых лимфоцитов и нуклеол.

Иммунофенотип. Опухолевые Т-клетки обычно имеют TCRab, CD3+ CD4+ CD25+HLA-DR+ и не экспрессируют CD7. Редкие случаи - CD4-CD8+ или дубль-позитивные (CD4+8+). Крупные клетки могут быть CD30+, но не имеют цитотоксических белков.

Выявляется реаранжировка генов цепей Т-клеточного рецептора. В опухолевых клетках определяется p40 Tax вирусный белок.

Прогноз зависит от возраста больных, варианта опухоли, уровня кальция и ЛДГ. При остром и лимфоматозном вариантах продолжительность жизни - менее года. При других вариантах - несколько дольше, при этом нередко наблюдается переход в острую фазу. Летальный исход часто связан с инфекционными осложнениями. СНОР-подобные комбинации недостаточно эффективны.

У наблюдавшегося в нашей клинике больного А., 53 лет, имелись отличия, не позволившие отнести данный случай ни к одному из описанных вариантов течения Т-клеточной лимфомы/лейкоза (HTLV-1+). Клинико-морфологические данные соответствовали хроническому лимфолейкозу - постепенное нарастание лейкоцитоза (до 24,0-49,0x10⁹/л) и абсолютного лимфоцитоза в течение 3 лет, увеличение селезенки и всех групп периферических лимфатических узлов до 1,5-2,0 см. При гистологическом исследовании костного мозга выявлено обилие малых лимфоцитов и пролимфоцитов, интерстициально-очаговый характер роста. В миелограмме - лимфобласты 3,6%, пролимфоциты 8,2%, лимфоциты 68,4%, небольшая часть клеток с рассеченным ядром. Биопсия лимфатического узла - рисунок стерта, диффузное разрастание лимфоидных клеток. Иммунофенотип отличался от приведенного выше низкой плотностью (dim) ряда маркеров и наличием CD7 (CD45++CD2+CD3+CD5+CD7+CD4+(dim) CD8-CD25+(dim)). Четыре курса СНОР-терапии эффекта не оказали, после очередного курса СНОР-терапии больной умер от инфекционных осложнений.

Экстранодальные Т-клеточные опухоли с периферическим фенотипом. Эта группа включает редкие формы Т-клеточных опухолей и кожные Т-клеточные опухоли.

Редкие формы Т/НК-клеточных опухолей (ангиоцентрическая Т/НК-клеточная лимфома носовой полости, γ-δ-гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома костного мозга с апластическим синдромом, Т-клеточная лимфома костного мозга с ПККА, интестинальная

Т-клеточная опухоль с энтеропатией, Т-клеточная лимфосаркома с поражением переднего средостения, подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома). Кроме нозологических форм, приводимых в классификациях, в литературе приводятся отдельные редкие случаи, которым свойственны черты нозологии.

Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип, синонимы: полиморфный ретикулез; лимфоматозный гранулематоз; иммунобластная Т-клеточная лимфома; ангиоцентрическая Т-клеточная лимфома; злокачественный срединный ретикулез; летальная срединная гранулема и др. Ангиоцентрические назальные лимфомы чаще наблюдаются у коренных народов Юго-Восточной Азии, Мексики, Центральной и Южной Америки. Чаще болеют взрослые мужчины. Возникновение связывают с различными видами иммуносупрессии, в том числе после трансплантации органов.

Клиническая картина. Течение заболевания бывает разнообразным - от вялотекущего до агрессивного. Наблюдаются назальная обструкция, деструкции в области срединных структур лица (полость носа, рта, ротоглотка, орбита). Процесс может быстро диссеминировать. При этом поражаются дыхательные пути, кожа, мягкие ткани, желудочно-кишечный тракт, яички. При выраженной генерализации вовлекаются костный мозг и лимфатические узлы. Часто наблюдаются В-симптомы, снижение массы тела, гемофагоцитарный синдром. Кожные поражения - в виде узлов, иногда с изъязвлением.

Морфологический спектр разнообразен. Обычно выявляется экстранодальное расположение опухоли, включая инфильтрацию кожи, подкожной клетчатки и инфильтрацию вокруг сосудов, которая является характерной для этого вида опухолей. Диффузные лимфоидные инфильтраты, состоящие из малых лимфоцитов и средних и больших лимфобластоидных клеток с заметной атипией, располагаются вокруг сосудов, что нередко приводит к ишемическим некрозам. Атипические клетки различных размеров с неравномерными ядрами и гранулярным хроматином, азурофильными гранулами в цитоплазме составляют субстрат опухоли. Способность к прорастанию базальных мембран и сосудов позволяет отнести большинство случаев назальной ангиоцентрической Т/НК-клеточной опухоли к лимфосаркоме. Реактивный компонент (малые лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, эозинофилы) бывает сильно выражен. При исследовании микроокружения было выявлено значительное количество В-лимфоцитов (не опухолевых), в которых

персистировал EBV. Кроме этого, наблюдаются фибриноидные изменения сосудов, некрозы на месте тромбозов.

Опухолевые клетки чаще всего относятся к НК. Экстранодальные опухоли назального типа необходимо дифференцировать от инфекционных грануломатозов и гранулематоза Вегенера.

Иммунофенотип. Опухолевые лимфоциты у наблюдавшихся пациентов имели CD56+ и/или цитоплазматический CD3+ или CD45RO+ [10]. Другие варианты - CD2+CD56+sCD3-CD3e+. Большинство случаев характеризуется положительной реакцией на цитотоксические белки. Другие CD антигены обычно отрицательные, в том числе CD4, CD8, CD16, CD57 CD25, CD43, TCRab, TCRgd, и даже CD45RO в основном. Бывают случаи CD7+ и CD30+. Выраженная aberrантность иммунофенотипа позволяет использовать его для характеристики опухолевого субстрата и дифференциальной диагностики.

Перестройка генов TCR-рецептора обычно не выявляется.

Цитогенетика. Описаны различные хромосомные аномалии, включающие +X, i(1q), i(7q), +8, del(13q), del(17p), i(17q), del(6)(q21 q25) и 11q23. Как наиболее характерная аномалия описана делеция 6-й хромосомы в регионе q21-23, что подтверждено методом гибридизации in situ в клетках опухоли с фенотипом CD3- CD56+.

Прогноз плохой, но отдельные пациенты отвечают на проводимую терапию.

Лечение включает локальное облучение и химиотерапию СНОР-подобными курсами. Для получения длительных ремиссий отдельными авторами после данной схемы с успехом применялась высокодозная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток [22]. Отмечено, что отдельные больные отвечают диссеминацией на агрессивную терапию. Для лечения EBV-ассоциированной T/NK-клеточной лимфомы носовой полости предлагается комбинация циклоспорина с этопозидом или доксорубицином [27].

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, синонимы: плеоморфная Т-клеточная лимфома из мелких клеток, из среднего размера клеток; гепатолиенальная $\gamma\delta$ -Т-клеточная лимфома, - редкая, недавно идентифицированная нозологическая форма, составляет не более 5% от всех Т-клеточных лимфом периферического типа. Встречается чаще у подростков и юношей, изредка - у иммунодепрессивных больных, перенесших трансплантацию органов.

Клиническая картина характеризуется увеличением печени и селезенки. Манифестация неред-

ко начинается с выявления тромбоцитопении, затем при прогрессировании заболевания присоединяются анемия и лимфатический лейкоцитоз. Лейкемическая фаза связана с прогрессированием болезни. При генерализации отмечается поражение кожи, подкожной клетчатки, кишечника и носовой полости. При выявлении заболевания в период генерализации возникает необходимость в дифференциальной диагностике с генерализованными кожными Т-клеточными опухолями.

Морфология. Опухолевые клетки среднего размера с бледной или слегка эозинофильной цитоплазмой. Ядро с конденсированным хроматином и малыми неравномерными нуклеолами. Циркулирующие клетки обычно агранулярны, но при электронной микроскопии в ряде случаев обнаруживаются цитоплазматические гранулы.

Гистологическая картина характеризуется проникновением опухолевых клеток в синусоиды печени, пазухи красной пульпы селезенки и костного мозга, без вовлечения лимфатических узлов.

Иммунофенотип. Лимфоциты несут TCR $\gamma\delta$, обычно отсутствуют CD4 и CD8. Наблюдается реаранжировка γ -цепи Т-клеточного рецептора.

Цитогенетика. Характерны изменения изохромосомы 7q (i7q10). Иногда определяют потерю Y-хромосомы и трисомию +8.

Прогноз плохой. Лечение СНОР-подобными комбинациями не сопровождается достаточным эффектом. У больных, ответивших на терапию, обычно развиваются рецидивы. Медиана выживаемости - менее 2 лет.

Т-клеточный лейкоз с апластическим синдромом - крайне редкая форма [2]. **Клиническая картина** характерна для апластической анемии - длительная трехростковая цитопения, частые оппортунистические инфекции, обусловленные вторичным иммунодефицитом. В дальнейшем отмечается незначительное увеличение селезенки, удаление которой не приводит к компенсации аплазии, но уменьшает тромбоцитопенический геморрагический синдром. Отсутствие абсолютного лимфоцитоза отличает этот вид лейкоза от цитопенических синдромов при некоторых видах Т/NK-клеточных опухолей (лимфомы из больших гранулярных лимфоцитов, ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома и др). В крови определяются нормохромная анемия, низкое количество ретикулоцитов, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения.

Морфология. Гистологически на фоне опустошенного костного мозга определяются пролифераты, состоящие из мелких лимфоидных клеток с очень конденсированным хроматином ("черные пролифераты") (рис. 32). Постепенно размеры

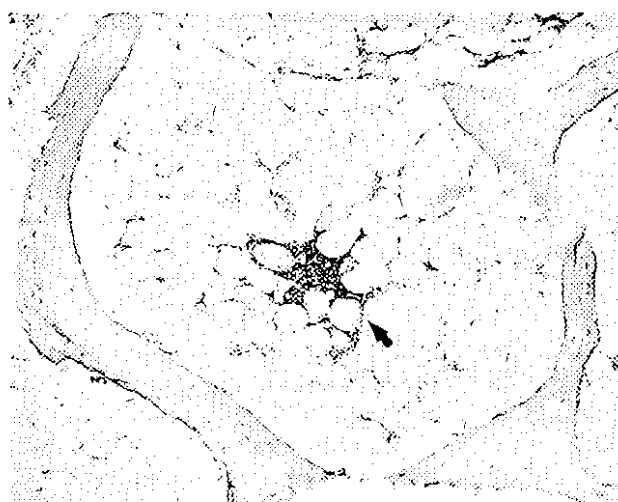


Рис. 32. Т-клеточный лейкоз с апластическим синдромом (гистологический срез трепанобиоптата, об. х10).

Картина тотальной аплазии кроветворной ткани. В центре снимка - опухолевый пролиферат из мелких однотипных лимфоидных клеток с плотными ядрами (выделен стрелкой).

пролифератов увеличиваются. В крови нарастает процент бластов.

Иммунофенотип отличается отсутствием или резким снижением плотности пан-Т-клеточных маркеров: CD2+ dim CD3+CD5+dim CD8+ CD7+ CD4- CD10-CD16- CD56- CD45++ CD34-. Эта особенность позволяет проводить дифференциальный диагноз с идиопатическими аплазиями и вторичными трехростковыми цитопениями.

Лечение. Спленэктомия на некоторое время уменьшает выраженность геморрагического синдрома.

Т-клеточный лейкоз с парциальной красноклеточной аплазией также представляет собой крайне редкую патологию.

Клиника. Картина периферической крови у больных Т-клеточным лейкозом с синдромом ПККА соответствует наблюдаемой при ПККА (анемия, ретикулоцитопения, отрицательная проба Кумбса, снижение клеток эритроидного ряда в трепанате костного мозга, уменьшение числа эритроидных предшественников в миелограмме до 6% и ниже). Абсолютный лимфоцитоз отсутствует. Незначительное увеличение селезенки.

Морфология. При гистологическом исследовании костного мозга выявляются нодулярные пролифераты клеток типа малых лимфоцитов с плотным пикнотичным ядром. Выражена тенденция к нарастанию лимфоидной инфильтрации в трепанобиоптате в виде очаговых скоплений лимфоидных клеток, типа малых лимфоцитов и пролимфоцитов, а местами - в виде небольших участ-

тков интерстициальной инфильтрации этими же клетками [2].

Иммунофенотип: aberrантный клон присутствует в крови и костном мозге - CD2- CD3+CD4- CD5+CD7-CD8+CD16- CD56- (собственные неопубликованные данные).

Лечение. Ответ на терапию гормонами и циклофосфаном отсутствовал. Положительный эффект в виде ремиссии анемического синдрома достигнут на фоне длительного приема циклоsporина А.

Энтеропатический тип Т-клеточной лимфомы, синонимы: Т-иммунобластная лимфома; интестинальная Т-клеточная лимфома с энтеропатией и без нее и др. Очень редкая форма, встречается преимущественно - в регионах с высокой частотой целиакии.

Клиника: опухолевый рост - в дистальном отделе тонкого кишечника с частыми изъязвлениями, перфорациями и перитонитом. Нередко ассоциируется с рефрактерной целиакией. У ряда больных развивается синдром мальабсорбции в связи с атрофией ворсинок, характерны также изъязвления и кровотечения. В одних случаях наблюдается экстенсивный рост массы опухоли, в других - многофокусный рост опухоли в тонком кишечнике. Диагноз ставится на основании биопсии, чаще всего при хирургическом лечении острого перитонита.

Морфология. Опухолевые клетки - от средних до крупных размеров, с круглыми и неравномерными ядрами, просвечивающими нуклеолами, бледной цитоплазмой. Вся стенка кишечника инфильтрирована большими высоко плеоморфными лимфоидными клетками с округлым или слегка вытянутым ядром, просвечивающими нуклеолами, бледной цитоплазмой. Встречаются многоядерные клетки, подобные анаплазированной крупноклеточной лимфоме. Часто наблюдаются атрофия кишечных ворсинок и лимфоидная инфильтрация эпителия и крипт, что имеет дифференциально-диагностическое значение. Большое количество интраэпителиальных лимфоцитов с явлениями цитологической атипии. Значительно выражен реактивный компонент. У ряда больных наблюдаются изъязвления кишечника, что затрудняет морфологический диагноз.

Иммунофенотип. Клетки имеют аномальный Т-клеточный фенотип: CD3+, CD5-, CD7+, CD8-/+ , CD4-, CD103+. В большинстве случаев отсутствуют CD4 и CD8. Иногда присутствуют маркеры CD56+, CD8+ и цитотоксические гранулы.

У большинства больных выявляются антигены гистосовместимости, характерные для целиакии (HLA DQA1*0501, DQB1*0201), и реаранжировка

генов γ - и β -цепей TCR интраэпителиальных лимфоцитов кишечника.

Лечение. Большинство больных получают хирургическое лечение и комбинированную химиотерапию, прогноз плохой.

Бластная НК-клеточная лимфома, синонимы: лимфобластоидный вариант НК-клеточной лимфомы; мономорфная НК-клеточная лимфома - редкая экстранодальная множественная опухоль, относящаяся к опухолям неопределенной линии и стадии дифференцировки по классификации ВОЗ.

Клиника. Начало заболевания связано с быстро развивающимися экстранодальными поражениями, в большинстве случаев - кожи. Далее - быстрая диссеминация с поражением лимфоузлов, мягких тканей, костного мозга.

Морфология. Диффузная мономорфная инфильтрация клетками средних размеров со светлым хроматином ядра. Цитологически могут обнаруживаться азурофильные гранулы.

Иммунофенотип. Определяется фенотип CD3+CD3e+CD56+CD4+CD43+ CD8-CD7+, в части случаев - TdT+, CD34+. При отсутствии CD3+ возникает необходимость дифференцировать от миелобластной саркомы. Для этого определяют CD33+ и ставят реакцию на миелопероксидазу. Реаранжировка генов TCR не выявляется, маркеры EBV - отрицательные. Дифференциально-диагностическое значение в сложных случаях имеет определение НК-клеточного рецепторного комплекса CD94/NKG2 [11].

Цитогенетика. В единичных случаях этой редкой лимфомы выявлены аномалии - 34-bp делеция в экзоне 7 гена TP53 (p53).

Лечение. Показана трансплантация стволовых кроветворных клеток, что может быть реализовано только у молодых пациентов.

Прогноз плохой, даже при использовании агрессивных курсов полихимиотерапии.

К редким опухолям относятся и **Т-клеточные лимфомы переднего средостения периферического типа**, которые характеризуются типичными для опухоли средостения симптомами. Подробно они описаны в разделе "Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома".

Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома, синонимы - плеоморфная Т-клеточная лимфома и др. - диагностируется редко, составляет менее 1% от всех Т-клеточных лимфом.

Клиническая картина. Проявляется множественными подкожными узлами разной величины (0,5-12 см) с эритематозно измененной кожей над ними. При прогрессировании заболевания наблюдаются лихорадка, панцитопения и гепатосплено-

мегалия. Агрессивное течение ассоциируется с развитием гемофагоцитарного синдрома, часто фатального.

Морфология. Опухолевые клетки разнообразны - от мелких округлых до крупных с гиперхромными ядрами и бледной цитоплазмой. Располагаются обычно вокруг жировой клетки, что является морфологической особенностью этого типа лимфопрролиферации. Инфильтрация плеоморфными лимфоцитами различной величины происходит сначала в глубоких слоях дермы, в дальнейшем распространяется на более поверхностные слои и даже эпидермис. В опухолевой ткани наблюдаются активация гистиоцитов, кариорексис, фагоцитоз частиц распавшихся клеток и эритроцитов. Гистиоциты часто вакуолизированы и содержат жир.

Иммунофенотип. Опухолевые Т-клетки экспрессируют aberrантный иммунофенотип, чаще CD3+TCRab+CD2+CD8+, редко - TCRgd+ и двойной негативный фенотип. Определяется экспрессия цитотоксических белков и внутриклеточного Т-антигена (TIA-1). Очень редко встречаются случаи с экспрессией CD16+ или CD56+ (НК-клеточная линия).

Определяется перестройка генов цепей TCR, геном EBV в опухолевых клетках не выявляется. Цитогенетические аномалии не описаны.

Лечение. Ответ на полихимиотерапию наблюдается часто. В случае эффективности химиотерапии гемофагоцитарный синдром, осложняющий течение заболевания, регрессирует, однако может и усилиться во время проведения курсового лечения.

Т-клеточные лимфатические опухоли с поражением кожи

Кожные Т-клеточные лимфомы - гетерогенная группа. При Т-клеточных лимфомах кожи наблюдаются опухолевый рост, генерализованная эритродермия или инфильтрация глубоких слоев дермы.

Эпидемиология. Встречаются редко: 0,2-0,4 на 100 000 населения и 2,2% среди других лимфом. Медиана возраста больных - 50-60 лет. Соотношение мужчин и женщин 2:1. У чернокожих встречаются в 2 раза чаще (данные США).

Лимфоциты кожи отличаются от других лимфоидных клеток наличием кожного лимфоцит-ассоциированного антигена. Благодаря взаимодействию этого антигена с молекулами адгезии эндотелия венул кожи (Е-селектин, ELAM-1), опухолевые лимфоциты накапливаются в дерме.

Эпидермотропизм опухолевых Т-лимфоцитов на ранних стадиях поражения связан с экспрес-

сией эпидермальными кератиноцитами адгезивной молекулы ICAM-1 (CD54), тогда как на лимфоцитах эпидермиса экспрессируется LFA-1 (CD18). Экспрессия ICAM-1 на кератиноцитах способствует привлечению не только CD4+ опухолевых и неопухолевых лимфоцитов, но и CD8+ и NK+ клеток, способствует секреции $\text{INF}\gamma$ в ответ на инфильтрацию опухолевыми клетками [19].

Выделить изолированную группу Т-клеточных кожных лимфом сложно. В эту группу входят грибовидный микоз, саркома в его исходе, лимфоматоидный папулез, CD30+ анаплазированная лимфома (лимфосаркома) кожи и еще более редкие формы Т-клеточных кожных лимфом. В эту же группу входит болезнь Сезари, хотя ей свойственна лейкоемизация. В другой группе, согласно классификации ВОЗ, рассматривается панникулит-подобная Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки, хотя при этом процессе достаточно рано поражается дерма.

Болезнь Сезари, синонимы: синдром Сезари, мелкоклеточная, церебриформная Т-клеточная лимфома, редкое Т-клеточное заболевание, составляет 0,5% всех лимфом.

Клиническую картину определяет классическая триада: генерализованная инфильтрация кожи (экссфолиативная эритродермия) лимфоаденопатия и частая лейкоемизация. Болезнь может иметь острое начало, иногда бывает похожа на генерализацию при последних стадиях грибовидного микоза. Наблюдаются лейкоемические проявления с Сезари-подобными клетками и без выраженной кожной инфильтрации.

В развернутой форме болезнь Сезари сопровождается генерализованной эритродермией, кератодермой, алопецией, поражением век, дистрофией ногтей и отеком (особенно в области лодыжек), интенсивным кожным зудом и болями в коже. До тотального поражения опухоль может располагаться на лице, спине, голених. Иногда нарастающая инфильтрация особенно выражена на лице, что придает ему сходство с "facies leopina" проказы. Генерализация процесса сопровождается лейкоемизацией, поражением костного мозга, лимфоаденопатией, спленомегалией, возможна инфильтрация печени и почек [1].

Морфология. В биоптате кожи определяются дермальная и эпидермальная инфильтрация лимфоцитами с диспластическими "церебриформными" ядрами (клетки Сезари-Лютцера). Гистологические критерии - инфильтративный деструктивный рост и клеточная атипия - диспластические церебриформные лимфоциты с увеличенными гиперхромными складчатыми ядрами. Диагностика требует хорошей фиксации (B5) и срезов в 4

микрона, которые исследуются в световом микроскопе (увеличение $\times 100$) под иммерсией. Особый критерий для диагностики - инфильтрация сосочкового слоя и эпидермальные инфильтраты. Инфильтрация обычно выражена в базальном слое эпидермиса. Спонгиозный слой эпидермиса инфильтрируется значительно реже. Эозинофилы и плазматические клетки присутствуют часто и являются реактивным компонентом.

В лимфатических узлах на первых этапах патологии может не быть. В дальнейшем могут выявляться скопления атипичных клеток без выраженных изменений архитектуры лимфатического узла, затем более интенсивная инфильтрация, крупноклеточная, с нарушением архитектуры лимфоузла. При этом могут присутствовать реактивные клетки микроокружения. По мере генерализации на поздних этапах появляется лимфоцитоз в периферической крови и поражение костного мозга - инфильтрация Т-клетками малых и средних размеров с конволютивными (церебриформными), реже - бластными ядрами.

В крови лимфоциты выглядят как атипические клетки размером 10-14 мкм с неправильной формы ядром с петлистым скрученным хроматином, расщепленные с бухтообразными вдавлениями. Цитоплазма базофильная. Положительная гранулярная PAS-реакция, положительная реакция на α -нафтилэстеразу, не подавляемая фторидом натрия, и кислую фосфатазу. Лейкоцитоз может достигать десятков тысяч. На этом этапе костный мозг, как правило, поражен.

Пограничным количеством считается 5% клеток Сезари в периферической крови, хотя другие исследователи эту цифру увеличивают до 10-20%. Дальнейшее увеличение количества клеток с большим ядром 10-15 мкм и высоким ядерно-плазматическим индексом значительно ухудшает прогноз.

В препаратах костного мозга на ранних стадиях менее 3 % клеток с морфологией Сезари, позднее - 20-40% и более. В гистологических препаратах костного мозга кластеры с клетками Сезари определяются в 90% случаев, инфильтрация в селезенке - в 30%.

При ультраструктурной диагностике клетки с церебриформными ядрами находят не только в коже, но и в лимфатических узлах и в костном мозге. По размеру ядер опухолевых клеток, их зазубренности и плотности, можно отличить процесс от реактивного.

Иммунофенотип характеризуется CD3+TCRab+, CD4+, CD45RO+ и вариательной экспрессией других пан-Т-клеточных антигенов. Очень редко встречается экспрессия CD8+.

Гены цепей TCR реаранжированы.

Цитогенетические аномалии связаны с хромосомой 1 (43%), хромосомой 2 и 6 (38%). В случаях выраженной прогрессии определена повышенная экспрессия p53.

Некоторые авторы синдром Сезари рассматривают как лейкемическую форму Т-клеточной кожной лимфомы с самой низкой медианой выживаемости среди Т-клеточных кожных лимфом [9]. Более 5 лет живут от 10 до 20% больных.

Лечение в соответствии со стадией изложено в разделе "Грибовидный микоз".

Грибовидный микоз. Частота распространения - 0,5% среди лимфатических опухолей. Мужчины болеют в 2 раза чаще.

Клиническая картина. В течение 4-10 лет наблюдается плеоморфная премикотическая (эритематозная) фаза (I стадия): синюшно-розовые пятна разной величины с небольшой инфильтрацией, шелушением и отеком, иногда с экзематозными изменениями. В I стадии заболевание сопровождается кожным зудом, иногда предшествующим высыпаниям. Наблюдаются пойкилодермия, гипо- или гиперпигментация, алопеция. Дифференциальный диагноз проводится с хронической экземой, атопическим дерматитом, парapsoriasis, атрофической пойкилодермией.

II стадия - бляшечная (инфильтративно-бляшечная): очерченные бляшки, отграниченные от здоровой кожи, сухие, инфильтрированные, лишены даже пушковых волос, иногда возвышающиеся над кожей округлого или ползучего характера, имитируют psoriasis или экзему с поражением в центре. Могут быть с гиперкератозом или кератодермой. Течение в этих стадиях медленное, иногда десятки лет. Поражения внутренних органов редки, как и лейкемизация.

В опухолевой III стадии - красно-фиолетовые узлы на неповрежденной коже или на предшествующей бляшке. Узлы могут изъязвляться в центре и инфицироваться. Узлы располагаются в любой области тела. Поражение лица дает картину, похожую на лепру. Дальнейшие проявления опухоли зависят от ее агрессивности, гистологической трансформации и появления субклонов. Может наблюдаться боль, иногда мучительная. Остается выраженный кожный зуд. В некоторых случаях у больных остается бляшечная стадия. Пестрая клиническая картина связана с присоединением гиперпигментаций, телеангиэктазий, геморрагий и очагов атрофии. Лимфаденит может быть реактивный и опухолевый. В то же время наблюдаются такие признаки прогрессирования, как появления субклонов.

IV стадия - терминальная.

Кроме вышеописанной наиболее распространенной клинической картины, существуют особые клинико-морфологические варианты.

Своеобразный **узелково-некротический вариант** грибовидного микоза описан А.И. Воробьевым и М.Д. Бриллиант [1]. Клинически он сопровождается появлением многочисленных полушаровидных мелких узлов, преимущественно на туловище, синюшно-розового цвета, сильно зудящих, при прогрессировании изъязвляющихся в центре, чувствительных на первых этапах к глюкокортикоидам, цитостатикам и лучевой терапии (многолетние ремиссии). В III стадии узлы увеличиваются до 1,5 см, некротизированный участок покрывается коркой.

Редкой формой является **гипопигментарный грибовидный микоз**. Гистопатологически он сходен с обычным, но встречается преимущественно в юношеском возрасте. Не наблюдается тенденции к прогрессированию и вовлечению лимфатических узлов. В большинстве случаев опухолевые клетки - CD8+ (в отличие от обычного варианта).

Вариант **Woringer-Kolopp (Pagetoid reticulosis)** характеризуется гиперкератозными бляшками на ногах и руках. При диссеминации этот вариант поражения кожи называется болезнью Ketron-Goodman. Может быть CD4+CD8+ или негативным по CD4-CD8-. TCR-рецептор реаранжирован.

Granulomatous slack skin disease (грануломатозная медленная кожная болезнь) - редкий вариант грибовидного микоза с поражением бляшками и эритематозными пятнами подмышечных и паховых областей, с инфильтрацией, сходной с грибовидным микозом, но с поражением глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки и грануломатозной реакцией, с наличием гигантских многоядерных клеток CD4+CD7-.

Описывают редкое заболевание - **фолликулотропный грибовидный микоз** с инфильтративным ростом атипичных Сезари-клеток в перифолликулярной области и области волосяных фолликулов с минимальными изменениями или отсутствием поражения кожи и без существенно-го эпидермального отека. Интраэпидермально Т-лимфоциты CD4+. Периваскулярно и в верхних слоях дермы располагаются очаги малых лимфоцитов и атипичных Т-клеток. В поздних стадиях болезни в опухолевых инфильтратах - большое количество крупных лимфоидных клеток.

Еще одна очень редкая форма - **буллезный грибовидный микоз**. Хотя первый случай описан в 1887 г., подобные случаи до сих пор подлежат опубликованию. Критерии заболевания:

- 1) везикулобуллезные поражения с сопровождением типичными бляшками или без него,
- 2) типичная гистологическая картина,
- 3) отрицательные тесты на аутоиммунные буллезные заболевания,
- 4) негативный ответ на лечение, назначенное по поводу предполагаемых других буллезных заболеваний [8].

Морфология. В типичных случаях грибовидного микоза отмечается полосовидная инфильтрация мелкими клетками с церебриформными ядрами, глубокой инвагинацией ядерной мембраны в базальном слое эпидермиса, наружном слое дермы с распространением на глубокие слои при дальнейшем росте (рис. 33). Плотность инфильтрации постепенно увеличивается, появляются внутриэпидермальные полости, заполненные опухолевыми клетками ("микроабсцессы" Дарье-Потрие). Встречаются более крупные клетки с поли-

морфными, иногда многодольчатыми ядрами. Ранние метастазы в паракортикальных зонах лимфатических узлов, затем количество цереброформных клеток нарастает.

Опухолевая стадия характеризуется гистологически выраженным дермальным инфильтратом в сосочковых и ретикулярных слоях с частым заносом в подкожную клетчатку. Если в бляшечной стадии грибовидного микоза может отсутствовать инфильтрация в эпидермисе, то в опухолевой - эпидермально-дермальное поражение заметно всегда. При прогрессии появляются средние и большие плеоморфные клетки, крупные анаплазированные клетки, требующие дифференциальной диагностики с другими крупноклеточными лимфомами.

Примерно в 20% случаев грибовидный микоз трансформируется в крупноклеточную саркому, содержащую около 50% больших измененных кле-

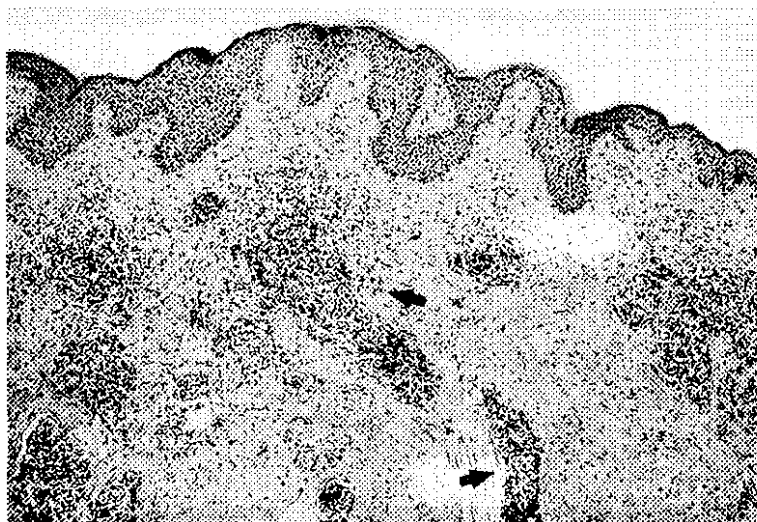


Рис. 33а. Грибовидный микоз (гистологический срез биоптата кожи, об. х5). Опухолевая инфильтрация поверхностных и глубоких слоев дермы (выделено стрелками).

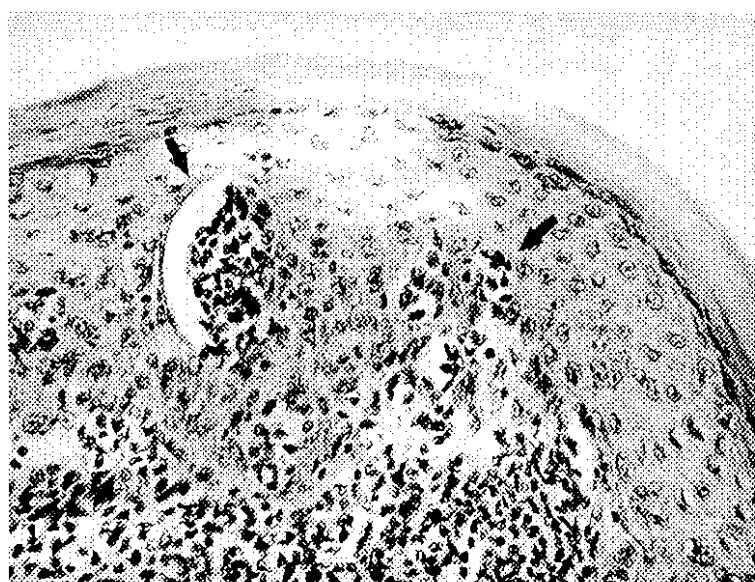


Рис. 33б. Тот же препарат (об. х20). Микроабсцессы Дарье-Потрие в эпидермисе.

ток, которые сохраняют иммунофенотип и кло-нальность, приобретенную в начале заболевания. Следует помнить, что в лимфатических узлах крупноклеточная трансформация наблюдается также примерно в 50% вторичных крупноклеточных кожных лимфосарком, несущих CD30+ и имеющих плохой прогноз по сравнению с первичными CD30+ крупноклеточными анаплазированными Т-лимфосаркомами с хорошим прогнозом.

Около 50% больных в опухолевой стадии грибовидного микоза имеют экстрадермальные поражения, которые гистологически подобны кожным - лимфоузлы, селезенка, печень, легкие. Реже поражаются почки, щитовидная железа, костный мозг, желудочная железа, центральная нервная система.

Иммунофенотип при грибовидном микозе: CD4+CD2+CD5+CD3+ TCR $\alpha\beta$ + CD45RO+CD29+, редко CD8+ и TCR $\gamma\delta$ +. Характерен CLA(HECA-452) - рецептор "дома". Определяется активация по HLA-DR+CD25+ CD30+CD38+ и пролиферативная активность по CD71+ Ki67+, изменяющиеся в зависимости от стадии. Помогает диагностике наличие aberrантного иммунофенотипа с отсутствием ряда маркеров или CD4+CD8+, особенно при отсутствии CD7 или CD5 и с иммунофенотипом CD4+CD7-.

Для целей дифференциальной диагностики надо учитывать, что встречаются еще более редкие формы.

CD8+ кожная Т-клеточная лимфома (не более 4% кожных лимфом), которая по течению делится на агрессивную и вялотекущую. Оба типа строго эпидермотропны. При диссеминации в процесс вовлекаются даже ладони и стопы с изъязвлением узлов. Иммунофенотип отличается потерей CD 2 и некоторых других пан-Т-клеточных антигенов.

Первичная гамма-дельта Т-клеточная кожная лимфома имеет клинико-патологические изменения, напоминающие грибовидный микоз или подкожную панникулит-подобную Т-клеточную лимфому. Негативна по CD4 и CD8 и имеет агрессивное течение.

При грибовидном микозе, как правило, наблюдается моноклональность, определяемая по реактивировке TCR.

Цитогенетика. Может определяться потеря 10-й хромосомы (-10).

В патогенезе грибовидного микоза и болезни Сезари определенную роль могут играть изменения 9p21 локуса, от которого зависят механизмы активации экспрессии генов белков p16, p15 и p14, имеющих отношение к путям стимуляции апоптоза.

Лечение грибовидного микоза и других Т-клеточных кожных лимфом. Исследования на различных группах показали, что 5-летняя выживаемость отмечена у 80-90 % больных, имевших I стадию заболевания, у 60-70% во II, у 40-50% в III, 25-35% в IV стадиях заболевания. Прогноз для больных с генерализованными поражениями кожи и внутренних органов плохой - медиана 1-2,5 года. Погибают больные от прогрессирования заболевания, других опухолей и инфекций, особенно часто *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Рациональная терапия должна разрабатываться не только с учетом клинических и морфологических параметров, но и с учетом токсичности применяемых схем при медленном течении болезни на ранних стадиях.

Первыми препаратами для местного применения были мехлорэтамин (эмбихин) и кармустин (BSNU, нитрозомочевина). Применялись также мази с мустаргеном и колхамином.

Фототерапия с псораленом (PUVA) используется с 1974 г. и включает употребление внутрь 8-метоксипсоралена (8-MOP) - фотосенсибилизатора, который активируется под действием УФО с длиной волны 320-400 nm. Полная ремиссия при этой терапии в I стадии - 90%, во II стадии - 78%, в III - 61%, в IV - 40%. Пяти- и 10-летняя выживаемость больных в I стадии - 78% [20].

Современное тотальное облучение кожи - наиболее эффективный метод местной терапии кожных лимфом. Облучение производится с помощью ротации или последовательно на 6 полей с мощностью 4-9 MeV. Общая доза 2400-4000 cGy за 5-6 недель. Экранируются глаза. Частота полных ремиссий достигает 80% в I стадии, 5-летняя выживаемость - 40-60%. После облучения наблюдаются эритема и отек, сухость и десквамация эпителия, алопеция. Хронические поражения после лучевой терапии - телеангиэктазии, атрофия и диспигментация кожи. Повторные курсы лучевой терапии приводят к увеличению общей дозы до 5700 cGy и увеличению полных ремиссий после 2-го курса и особенно после 3-го курса во II-IV стадиях до 75%.

Одним из широко применяемых в прошлое десятилетие методов был экстракорпоральный фотофорез, показанный для улучшения выживаемости больных с синдромом Сезари, хотя его истинная эффективность и место в комбинированной терапии до сих пор не определены. При этом виде лечения больные после приема псоралена подвергались экстракорпоральному УФО крови. Эффект при этом виде лечения был связан как с прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки, так и с выраженной стимуляцией

CD8+цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличением уровня туморонекротического фактора. К осложнениям, которые наблюдаются редко, относятся аритмии, гипотония, тромбофлебит, катетерный сепсис, герпетическая и грибковая инфекции, единичные случаи гемолиза.

Наиболее эффективным методом терапии Т-клеточных кожных лимфом считается комбинация лучевой и химиотерапии. В качестве монохимиотерапии ранее использовались цитозар, циклофосфан и хлорбутин. Длительное применение небольших доз хлорбутина (2 мг в сутки) в ряде случаев приводило к хорошему клиническому эффекту [1].

Среди схем полихимиотерапии наибольшее количество полных и частичных ремиссий при распространенных стадиях получено при использовании курсов с антрациклинами и вепезидом. Среди схем, не содержащих антрациклины, хорошие результаты получены от CMED (циклофосфамид, метотрексат, этопозид, дексаметазон).

После полихимиотерапии в качестве дополнительных средств используются различные схемы системных ретиноидов (13cis-retinoic acid - isotretinoin 1 мг/кг/день) в сочетании с $INF\alpha$ (5 млн/день подкожно) или без него.

Вспомогательными средствами остаются кортикостероиды и альфа-интерферон. Сочетание PUVA-терапии и $INF\alpha$ в начальных стадиях может дать эффект в качестве основного метода лечения.

Новым направлением в лечении кожных Т-клеточных лимфом является применение различных биологических модификаторов, которые несколько улучшили результаты лечения распространенных стадий заболевания. Препарат, направленный против X-рецептора для ретиноидов - bexarotene, - оказался эффективным (до 48%) в ряде исследований на устойчивых формах грибкового микоза. Препарат употребляется внутрь (300 мг/м² в день) или применяется в виде геля. Основные осложнения - нарушение липидного обмена и снижение функции щитовидной железы, требуют соответствующего контроля при лечении.

Дальнейшие разработки терапии Т-клеточных кожных лимфом включают более специализированные средства, в том числе вакцины и иммуномодуляторы узконаправленного действия и моноклональные антитела [4].

Антитела Т-101, направленные против CD4 и CD5, давали быстрый клинический ответ у половины больных. Но отмечены выраженные токсические реакции - лихорадка, зуд, миалгии, диспноэ, гипоальбуминемия, снижение массы тела,

увеличение уровня трансаминаз, микротромбирование и анафилаксия.

В плане системной химиотерапии, кроме применяемых СНОР-подобных комбинаций, исследуется прологированный липосомальный доксорубицин, а также гемцитабин и пентастатин, у которых есть перспективы при Т-клеточных лимфомах.

Получены первые данные о положительном эффекте комбинации флударабина и циклофосфамида, которая использовалась в лечении генерализованной кожной Т-клеточной лимфомы. Полная ремиссия отмечена в небольшом проценте случаев.

Аутологичная ТКМ применялась у ряда больных, находящихся в полной ремиссии. Ее место в лечении пока не определено.

Т-клеточная саркома кожи и подкожной клетчатки. Редкая и малоизученная форма. Опухоль локализуется в глубоких слоях дермы, распространяется почти исключительно по подкожной клетчатке. Опухоль очень плотная, неподвижная, цвет пораженной кожи не меняется. В участках биопсии образуются глубокие, незаживающие язвы. Субстрат опухоли в мазках-отпечатках составляют крупные полигональные атипичные клетки с гиперхромными ядрами. В гистологических препаратах крупные, неправильной формы опухолевые клетки образуют отдельные скопления, разделенные волокнами соединительной ткани. Особенности иммунофенотипа не изучены, лечение не разработано.

CD30+ анаплазированная лимфома (лимфосаркома) кожи, синонимы: диффузная крупноклеточная иммунобластная лимфома; регрессирующий атипичный гистиоцитоз; Ki-1 лимфома. Встречается в 25% случаев Т-клеточных опухолей с поражением кожи, чаще у мужчин.

Клиника: эритематозные папулы, с геморрагиями и изъязвлениями. Размеры поражения от 2 мм до 4 см в диаметре. Папулы могут быть солитарными или многоузловыми. Изъязвления могут спонтанно регрессировать, но обязательно рецидивируют. Диссеминация обычно в регионарные лимфатические узлы. При прогрессировании процесс теряет способность к заживлению язв.

Морфология. Цитологически опухоль сходна с нодальной анаплазированной крупноклеточной лимфосаркомой. Диффузный полиморфный инфильтрат с большими и гигантскими анаплазированными клетками распространяется на поверхностные и глубокие слои дермы, подкожную ткань, эпидермис. В центральной зоне узла увеличено количество крупных атипичных Т-клеток, имеются участки изъязвления и некроза. Встречаются анаплазированные лимфоидные клетки с много-

дольчатыми ядрами. Реактивный компонент выражен (эозинофилы и нейтрофилы). По краям повреждения присутствует периваскулярная инфильтрация из малых лимфоцитов.

Иммунофенотип - Т-клеточный, aberrantный, с отсутствием многих Т-клеточных антигенов. Иногда определяется кожный лимфоцитарный антиген HECA-452. В 70% случаев присутствуют цитотоксические гранулы.

Гены TCR реаранжированы.

Цитогенетика. В большинстве случаев транслокация t(2;5) не обнаруживается, хотя в отдельных случаях найдены транскрипты химерного гена, связанного с этой транслокацией (NPM-ALK).

Лечение. Хороший прогноз при хирургическом удалении и лучевой терапии: 5-летняя выживаемость составляет более 90%. Агрессивная терапия применяется при наличии множественных кожных поражений и диссеминации опухоли вне кожи.

Лимфоматоидный папулез. Очень редкое заболевание. Область поражения - кожа. Диссеминация вне кожи наблюдается только при появлении клона и прогрессировании.

Клиника: подкожные эритематозные папулы или узлы. В центральной зоне может присутствовать некроз или изъязвление, способное к самозаживлению в течение нескольких недель. Большого размера поражения регрессируют редко. Для установления диагноза важен анамнез, в котором имеются указания на образование спонтанных повреждений и их спонтанное заживление.

Морфология. Узлы содержат смешанный инфильтрат, гистологически сходный с CD30+ анаплазированной лимфомой кожи. Выделяются два гистологических типа. Общий тип - полиморфный инфильтрат с эозинофилами, нейтрофилами, большими анаплазированными клетками и клетками, подобными клеткам Березовского-Штернберга. В центральной зоне узла увеличено количество крупных атипических Т-клеток, часто на фоне изъязвления и некроза. По краям повреждения присутствует периваскулярная инфильтрация из малых лимфоцитов. Второй тип характеризуется инфильтрацией малыми и средних размеров лимфоцитами, напоминающими грибовидный микоз.

Выделяют также тип С или отдельный вариант (пограничное поражение) - CD30+ Т-клеточную пролиферацию с гистологией анаплазированной лимфосаркомы, но клиникой лимфоматоидного папулеза.

Иммунофенотип. Оба типа экспрессируют CD4+ в отсутствие многих пан-Т-клеточных маркеров. Антиген CD30+ обнаруживается при типе

А и отсутствует при типе В. Эпителиальный мембранный антиген и ALK1 (маркер химерного гена) не определяются.

Реаранжировка генов TCR определяется при типе В лимфоматоидного папулеза.

Цитогенетика. Транслокация t(2;5) отсутствует, что важно для дифференциальной диагностики при системном поражении.

Лечение начинается при клинических признаках прогрессирования. Применяется PUVA-терапия, низкие дозы метотрексата.

Периферические Т-клеточные нодальные лимфомы

К ним относятся ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома/лимфосаркома, анаплазированная крупноклеточная лимфома/лимфосаркома, периферическая Т-клеточная лимфома, далее неуточненная.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (Т-клеточная лимфосаркома), синонимы: иммунобластная лимфоаденопатия; иммунобластная атипичная гиперплазия; лимфогранулематоз Х, составляет менее 1% всех лимфатических неоплазий. Встречается в зрелом возрасте как среди мужчин, так и среди женщин. Среди периферических Т-клеточных опухолей - около 15-20%.

Клиническая картина: лимфоаденопатия, спленомегалия, поражение костного мозга, всегда признаки интоксикации (В-симптомы), ускорение РОЭ, поликлональная гипергаммаглобулинемия, часто иммунный гемолиз с положительной пробой Кумбса, увеличение циркулирующих иммунных комплексов, криоглобулины, ревматоидный фактор. Нередко кожные изменения, кожный зуд и иммунная тромбоцитопения. Многие проявления опухоли связаны с аномальной секрецией цитокинов опухолевыми клетками. Могут появиться отеки, плевральный экссудат, асцит, артриты, антитела к гладким мышцам.

Морфология. Диагноз устанавливается при исследовании биопсированного лимфатического узла. Субстрат опухоли - неопластические Т-клетки средних и мелких размеров, обычно с малой пропорцией крупных бластных клеток, инфильтрирующие паракортикальную зону (дифференциальный диагноз с лимфомой Т-зоны). Они полиморфны, с ядерными нарушениями, светлой цитоплазмой. Опухоль прорастает капсулу и окружающие мягкие ткани. Опухолевые пролифераты иногда малоклеточны и состоят из малых по размеру клеток и клеток с лимфобластоподобной структурой. Изменение центральной архитектуры лимфоузла связано с особенностями микроокружения - быстрое увеличение и утолщение стенки

сосудов (высокий эндотелий венул), окруженных инфильтратом из лимфоцитов, фолликулярных дендритных клеток, макрофагов, эпителиоидных гистиоцитов и полиреактивных плазматических клеток, иногда определяются остатки фолликулов. *Изредка - гиперплазия центров размножения оставшихся фолликулов.*

Иммунофенотип: CD3+, CD4+, CD45RO+ T-клетки периферического типа, которые могут экспрессировать aberrantный фенотип. При повторных исследованиях периферической крови может обнаруживаться малая популяция (от 0,2 до 10% всех лимфоцитов) клеток, которые экспрессируют CD3 со сниженной плотностью, нормальный внутриклеточный CD3 и нормальные CD2, CD4, CD5 и CD45, но характеризуются нарушениями экспрессии CD7 и наличием CD10, который на T-клетках встречается достаточно редко. Не исключено, что применение этого маркера может служить целям дифференциальной диагностики в трудных случаях [5].

При установлении диагноза исследуется и реактивный фон, так как возникает необходимость подтвердить поликлональность В-лимфоцитов и плазматических клеток, определить пропорцию CD21+ фолликулярных дендритных клеток и их взаимоотношение с эндотелием.

Клональная реаранжировка TCR выявляется в большинстве случаев [24].

Цитогенетические аномалии: встречаются трисомия 3, трисомия 5 и добавочная X-хромосома.

Прогноз плохой. Медиана выживаемости менее 2 лет при использовании для лечения СНОР-комбинации. Часто неэффективна и агрессивная химиотерапия. В отдельных случаях у больных, не отвечающих на агрессивную химиотерапию, получен эффект от комбинации малых доз метотрексата с преднизолоном, обладающим иммуносупрессивным эффектом. (Еженедельная доза метотрексата 10 мг/м² внутрь в комбинации с преднизолоном в начальной дозе 15 мг в день) [21].

Анаплазированная крупноклеточная лимфома (Т-клеточная лимфосаркома), синонимы: Т-иммунобластная саркома, анаплазированная крупноклеточная лимфома Т/ноль типа и др.

Около 3% Т-клеточных лимфом преимущественно в первых трех декадах жизни у мужчин, у них же чаще случаи ALK-позитивные.

Клиника. Часто выявляется уже в поздней стадии болезни с генерализованной лимфоаденопатией, высокой лихорадкой и другими В-симптомами. Быстро присоединяются экстранодальные поражения - кожа, костный мозг, мягкие ткани, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, нерв-

ная система.

Морфология. В типичных случаях встречаются анаплазированные клетки больших размеров с широкой цитоплазмой, различной окраски - от базофильной до эозинофильной. Крупные ядра овальной или полигональной формы, с инвагинацией ядерной мембраны, множественными неравномерными нуклеолами. Часты многолопастные ядра. В цитоплазме присутствуют кислая фосфатаза и неспецифическая эстераза.

Гистология: архитектура лимфатического узла нарушена - пролиферация в паракортикальных зонах, но часто захватывает другие области, в том числе центры размножения фолликулов. В ранней стадии болезни клетки имеют синусоидальное расположение и периваскулярный тип инфильтрации. Крупные двух- и многоядерные клетки нередко сходны с клетками Березовского-Штернберга. Иногда наблюдаются гигантские клетки с многочисленными ядрами по периферии клетки, с неравномерным глыбчатым хроматином. Наблюдаются частые митозы и множественные аномалии ядер и нуклеол. Описаны случаи с небольшими по размеру клетками. Опухолевые клетки при этом расположены кластерами вокруг сосудов. Изредка (1-2%) реакция микроокружения проявляется в виде нодулярного фиброза, в других редких случаях отмечается присутствие значительной примеси гранулоцитов.

ALK-негативный вариант чаще проявляет себя гистологически как плеоморфный. Предполагается, что этот вариант может быть терминальной фазой других диффузных Т-клеточных неоплазий. Возможно, с этим связан худший прогноз по сравнению с ALK-позитивными случаями.

Цитогенетика и молекулярная биология. Основа верификации диагноза анапластической крупноклеточной лимфомы - наличие транслокации t(2;5) (p23q35). Это нарушение приводит к выработке трансмембранного белка ALK, связанного с нуклеофосмином NPM. NPM-ALK белок обладает аномальной киназной активностью, расположен на мембране и в цитоплазме анаплазированных клеток и имеет большое значение в диагностике и определении тактики лечения [6]. Могут встречаться изменения 1-й, 2-й, 3-й, 17-й хромосом, например, t(1;2)(q25p23). В таких случаях могут определяться другие химерные белки (TRPM3-ALK, TFG-ALK, ATIC-ALK, CLTC-ALK). Клональная реаранжировка генов Т-клеточного рецептора обнаруживается в 90% случаев, в том числе при отсутствии пан-Т-клеточных маркеров на мембране клетки.

Дифференциальный диагноз проводится прежде всего с лимфогранулематозом и бывает

особенно труден в случаях, сопровождающихся нодулярным склерозом. Основой дифференциального диагноза служит иммунофенотипирование и исследование реаранжировки. Дифференциальную диагностику следует проводить с другими опухолями, нередко имеющими CD30+ маркер (эмбриональная карцинома, семинома, карцинома поджелудочной железы).

Лечение: при наличии t(2;5) транслокации молодые пациенты имеют хороший прогноз и отвечают на лечение СНОР-подобными комбинациями. При транслокации t(2;5) и других подобных 5-летняя выживаемость больных составляет 70-80%, без транслокаций - 25-40%.

Т-клеточная периферическая лимфома, далее неуточненная (Т-клеточная лимфосаркома), синонимы: Т-иммунобластная лимфома, лимфома Т-зоны, лимфоэпителиоидная лимфома Леннерта, Т-иммунобластная лимфома; диффузная крупноклеточная иммунобластная лимфома. Т-клеточные опухоли этой группы наиболее часто встречаются среди Т-клеточных лимфом в странах Запада. Большинство пациентов взрослые, но могут быть и дети.

Клиника. Манифестация заболевания начинается с увеличения лимфатического узла, часто сопровождается симптомами интоксикации и быстрым ухудшением общего состояния, паранеопластическими реакциями, гемофагocитарным синдромом. На более поздних стадиях часты экстранодальные поражения.

Морфология. Диагноз ставится на основании диффузной инфильтрации лимфатических узлов с изменением архитектуры органа и других тканей. Опухолевые клетки морфологически высоко вариабельны, в большинстве средне- и крупноклеточные со значительной неравномерностью нуклеол. Иногда встречаются плеоморфные лимфомы из мелких клеток с неправильной формы ядрами, зазубренной поверхностью ядер. Микроокружение - макрофаги, эозинофилы, плазматические клетки.

Варианты Т-клеточной лимфосаркомы - лимфома Т-зоны и лимфома Леннерта. Лимфома Т-зоны - этап Т-лимфосаркомы с расположением гнезд лимфобластоидных клеток в паракортикальной зоне. Лимфома Леннерта - Т-клеточная со средних размеров Т-клетками и наличием выраженной реактивной инфильтрации из эпителиоидных клеток гистиоцитарного происхождения со светлой цитоплазмой, овальным ядром и ядрышком. Встречаются гигантские многоядерные клетки из гистиоцитов, напоминающие клетки Березовского-Штернберга.

Иммунофенотип: обычно "неправильные"

(аберрантные) Т-фенотипы, но с присутствием CD3+, CD2+, CD5+, CD4+, CD45RO+.

Гены TCR реаранжированы в большинстве случаев.

Цитогенетически - большое количество различных аномалий, чаще трисомия (+3).

Лечение. Периферические Т-клеточные лимфомы имеют обычно плохой прогноз. Место для высокодозной терапии с трансплантацией стволовых клеток в лечении Т-клеточных опухолей еще не ясно. Исследование при ангиобластной и анаплазированной Т-лимфоме в Норвегии и Швеции (40 человек) показали, что антрациклинсодержащие режимы до трансплантации и высокодозная терапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками приводят к увеличению общей выживаемости (3 года у 58%). Безрецидивная выживаемость составила 48%. Лучшие результаты наблюдались у больных с анаплазированной крупноклеточной лимфомой (общая выживаемость 79%, по сравнению с 44% при других формах) [7].

В 2000 г. была основана группа Франкфурт-на-Майне для изучения периферических Т- и НК-клеточных опухолей. Эта группа сконцентрировалась на разработке клинического протокола, основанного на циклофосфамиде и доксорубине, показавших синергизм действия и эффективность при Т-клеточных неоплазиях. Предложен для изучения протокол FCD: флударабин (30 мг/м², 1-3-й дни), циклофосфамид (1000 мг/м², 1-й день), доксорубин (25 мг/м², 2-й и 3-й дни) [26].

Зрелоклеточные лимфатические опухоли с большой эозинофилией

Клиника. Симптомы начальной стадии заболевания не специфичны. Чаще всего основной причиной обращения к врачу служит интоксикация. В крови обнаруживают резко выраженный эозинофильный лейкоцитоз со сдвигом до промиелоцитов (лейкоцитоз может достигать 50-80x10⁹/л). Абсолютное содержание других форменных элементов крови может долго оставаться нормальным. В трепанате отмечается выраженная клеточная гиперплазия за счет эозинофильных гранулоцитов, жир вытеснен. Основную массу клеток в пунктате костного мозга составляют эозинофильные гранулоциты на разных стадиях созревания, иногда единичные бластные формы.

При осмотре обнаруживают увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов. В отличие от В-клеточных опухолей, для которых характерно преимущественное увеличение шейных лимфоузлов, при Т-клеточной лимфоме с большой эозинофилией размеры лимфоузлов всех перечисленных групп примерно одинаковые. Не-

редко выявляют и спленомегалию. Иногда единственным увеличенным органом является селезенка, в других случаях долгое время вообще нет никакой органопатологии и лимфаденопатии.

Сопутствующая опухоли большая эозинофилия может приводить к тяжелому поражению сердца: пристеночному эндокардиту (эндокардит Леффлера) и миокардиту, обусловленному повреждающим действием эозинофилов на мелкие ветви коронарных артерий. Поражение сердца часто приводит к развитию прогрессирующей, рефрактерной сердечной недостаточности.

Редким и крайне тяжелым осложнением является эозинофильная энцефалопатия, обусловленная лейкоцитарными стазами и васкулитом. Симптомами эозинофильной энцефалопатии могут быть головная боль, субфебрилитет (иногда температура тела повышается до фебрильных цифр), нарастающая слабость, ухудшение памяти, центральные парезы и параличи, а также изменения личности вплоть до идиотии.

Диагностика. Для постановки диагноза необходима биопсия лимфоузла. При изолированном увеличении селезенки ее следует удалять. В случаях, когда селезенка является единственным очагом опухоли, спленэктомия может оказать лечебное действие. На зрелоклеточной стадии в гистологических препаратах и в мазках-отпечатках биоптатов видны диффузные разрастания лимфоидных клеток с плотным гомогенным ядерным хроматином. На саркомной стадии и в биоптатах, и в мазках-отпечатках преобладают атипичные лимфоидные клетки.

Опухоль может быть выявлена как на саркомной, так и на зрелоклеточной стадии (в последнем случае перерождение в саркому наблюдается в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет). В финале заболевания эозинофилия может исчезать.

Иммунофенотип не изучен (по-видимому, большинство форм являются Т-клеточными).

Лечение. Разные программы полихимиотерапии дают временный эффект.

Псевдолимфомы кожи

Псевдолимфома кожи - реактивный дерматоз, возникающий в ответ на экзогенные и эндогенные воздействия и характеризующийся гистологическим, а подчас и клиническим сходством с лимфатической опухолью; от последней отличается доброкачественным течением с тенденцией к спонтанному регрессу.

Чаще всего псевдолимфому кожи вызывают экзогенные факторы. По своей природе они крайне разнообразны: лекарства (антиконвульсанты, антибиотики, β -блокаторы, гипотензивные, анти-

гистаминные сульфоновые препараты и многие другие), химические вещества (ароматические масла, бензин, керосин, резина, фотореактивы), металлы (никель, золото), пищевые продукты, алкоголь (особенно красные вина), травмы, татуировки, укусы насекомых, вакцины, акупунктура, инсоляции, инфекционные агенты (боррелии Бургдорфера, патогенные грибы, вирусы простого и опоясывающего герпеса). Реже причинами псевдолимфом служат эндогенные факторы: злокачественные новообразования внутренних органов и заболевания желудочно-кишечного тракта. При невыявленной этиологии псевдолимфомы ее рассматривают как идиопатическую. В зависимости от типа лимфоцитов, образующих инфильтрат, различают Т-клеточные и В-клеточные псевдолимфомы.

Т-клеточные псевдолимфомы

Актинический ретикулоид. Страдают за редким исключением пожилые мужчины. В патогенезе несомненна роль высокой фоточувствительности, которая определяет преимущественное поражение лица и других открытых участков кожного покрова. Обычно дебютирует в весенне-летний период эритематозно-отечными папулами и бляшками. При длительном течении возникают сплошные очаги инфильтрации и лихенизации с формированием "львиного лица". Возможна эритродермия. Субъективно - сильный зуд.

Патогистологическая структура. Эпидермис - массивный акантоз, паракератоз, экзоцитоз, микроабсцессы Потрие. Дерма - сплошной инфильтрат из лимфоцитов с примесью гистиоцитов, эозинофилов, плазмочитов и "микозных" клеток. Количество сосудов увеличено, просветы их расширены, эндотелий гиперплазирован.

Лимфоцитарная инфильтрация Иесснера-Канофа. Поражает преимущественно мужчин. Проявляется единичными плоскими бляшками крупных размеров, имеющими четкие границы и разнообразные очертания. Гладкая синюшно-розовая поверхность может быть покрыта скудными чешуйками. Локализация - лоб, щеки, скуловые дуги; иногда туловище, конечности. Течение безмолвное длительное волнообразное, склонное к спонтанному без атрофии разрешению.

Патогистологическая структура. Эпидермис - не изменен. Дерма - перигландулярные и периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов с примесью гистиоцитов, эозинофилов плазмочитов и макрофагов. Между инфильтратом и эпидермисом сохраняется полоска неизмененного коллагена.

Лимфоматоидный папулез. Наиболее характерны синюшно-розовые папулы и папуло-вези-

улы с чешуйками, корочками и участками некроза на поверхности. Их цикл развития - от 4 до 6 недель. Возможен исход с образованием атрофических рубчиков. Иногда присоединяются гиперкератотические бляшки, ulcerирированные узлы и буллезные высыпания. Преимущественные локализации - туловище и конечности. Субъективно без ощущений. Течение многолетнее.

Патогистологическая структура. Эпидермис - акантоз, паракератоз, спонгиоз, иногда экзоцитоз за счет моноцитов. Дерма - периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов с примесью эозинофилов, плазмочитов, единичных микозных клеток и лимфоидных клеток со светлым хроматином.

Истинная псевдолимфома. Клиническая картина вариabельна. Чаще всего она представлена эритродермией, реже папулами, резко инфильтрованными бляшками, крупными узлами, очагами гиперпигментации. Субъективно - зуд различной силы. В случае присоединения лихорадки, гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии, а иногда потери массы тела, нарушения сна, ночных потов, говорят о синдроме псевдолимфомы. Возможны эозинофилия, лейкоцитоз, повышение РОЭ. Срок появления высыпаний от момента воздействия причинных факторов колеблется в очень широких пределах - от 1-2 недель до нескольких лет.

В-клеточные псевдолимфомы

Представлены лишь разновидностями доброкачественной лимфоплазии. Проявляются единичными, реже множественными папулами, узлами и бляшками. Шелушение и ulcerация на их поверхности не возникают. Преимущественная локализация лицо, грудь, подкрыльцовые впадины, половые органы. Постскабиозная лимфоплазия развивается на местах укусов чесоточных клещей. Боррелиозная, поражающая мочки ушей, молочные железы и гениталии, есть редкое проявление болезни Лайма. Субъективной симптоматики может не быть.

Патогистологическая структура. Эпидермис

- без существенных изменений. Дерма - нодулярные и периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов с примесью гистиоцитов, эозинофилов, плазмочитов и макрофагов; увеличенное количество сосудов, просвет их расширен, стенки утолщены. Между инфильтратом и эпидермисом сохраняется полоска неизмененного коллагена.

Диагностика. Для распознавания псевдолимфомы обычно достаточно выявления фактора, вызвавшего поражение кожи, определения доброкачественного течения этого поражения в сопоставлении с его клиническими характеристиками. В сомнительных ситуациях следует прибегать к патогистологическому исследованию пораженной кожи. Диагностическая задача осложняется при идиопатической псевдолимфоме, особенно прогрессирующего течения, сопровождающегося системными симптомами. Здесь необходимо определение клональности методом ПЦР или Саузерн блотта и проведение иммуногистохимических исследований.

Лечение псевдолимфомы кожи должно быть ориентировано, прежде всего, на ликвидацию вызвавшей ее причины. При идиопатических псевдолимфомах и дополнительно при псевдолимфомах с выявленной и устраненной причиной с целью ускорения регресса их проявлений показаны кортикостероидные кремы и мази (ограниченные высыпания), внутриочаговые инъекции дипроспана (солитарные крупные узлы и резко инфильтрованные бляшки), лоринден-С пополам с 33% серной мазью (постскабиозная лимфоплазия), гемодез внутривенно и плазмаферез в сочетании при необходимости с системными кортикостероидными гормонами (генерализованные сыпи, эритродермия). Целесообразны антигистаминные препараты и гипоаллергенная диета. При лимфоидном папулезе (наиболее стойкий вариант идиопатической псевдолимфомы) положительный эффект могут дать PUVA и циклоспорин А.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

"Если главная масса ошибок патологоанатомов по биопсированному материалу приходится вообще на лимфатические узлы, то среди заболеваний последних на первом месте стоят ошибки именно в отношении лимфогранулематоза"
(И.В. Давыдовский)

Лимфогранулематоз - первичное опухолевое заболевание лимфатической системы. [8], (Kaplan, 1972). Классический лимфогранулематоз харак-

теризуется увеличением лимфоузлов; возможны кожный зуд и симптомы интоксикации, возможно их полное отсутствие. Узлы эластической консис-

тенции, чаще на шее и в подмышечной области. Первичная локализация в паховой области маловероятна и требует специального анализа. Возможна первичная локализация в селезенке, медиастинальных и забрюшинных лимфоузлах, реже - в легочной ткани и костях, очень редко - в печени.

В 1832 г. Hodgkin описал 7 больных с поражением лимфатических узлов и селезенки. Название "болезнь Ходжкина" предложил Wilks в 1865 г. Основы гистоморфологического изучения заболевания заложили С.Я. Березовский (1890), Sternberg (1898), Reed (1902). В Японии заболеваемость лимфогранулематозом меньше, чем в странах Европы. Негры болеют реже, чем белые.

Мужчины составляют 60-70% заболевших лимфогранулематозом; лишь при нодулярном склерозе соотношение полов обратное (Kaplan, 1972). Заболевание диагностируется у людей всех возрастов, включая новорожденных (Jackson, Parker, 1944). Лимфогранулематозу свойственна "двугорбая" возрастная кривая заболеваемости: повышение частоты у лиц старше 50 лет и в возрастной группе 16-30 лет (Wiltshaw, 1966). Заболевание встречается в 3 раза чаще в семьях, где уже были зарегистрированы такие больные, по сравнению с семьями, где их не было. Однако матери, больные лимфогранулематозом, рожают здоровых детей (Wiltshaw, 1966).

Этиология лимфогранулематоза неизвестна. Роль этиологического агента последовательно отводилась микобактерии туберкулеза и многим другим инфекционным возбудителям, в том числе вирусам. Среди последних особую роль играет вирус Эпштейна-Барр, который, предположительно, участвует в патогенезе заболевания в качестве пускового агента. В пользу этого предположения свидетельствует отчетливая зависимость между заболеваемостью лимфогранулематозом и инфицированностью вирусом Эпштейна-Барр: частота заболевания в три раза выше у лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз, чем в остальной популяции (A.S. Evans, 1971, L.M. Weiss et al. 1989).

У больных лимфогранулематозом с высокой частотой встречаются соединительно-тканная дисплазия, другие признаки дисплазии - дополнительные соски молочной железы, акромегалия (редко).

Патогенез. Несмотря на все своеобразие процесса, уже в начале XX века лимфогранулематоз относили к заболеваниям опухолевой природы. Неопластическими элементами при лимфогранулематозе признаны

гигантская клетка Березовского-Штернберга и клетка Ходжкина, у которых доказаны опухолевые свойства: анеуплоидия (Rather, 1972; Kadin, 1978) и клональность (Seif, 1967). Однако до настоящего времени остается спорным вопрос о происхождении опухолевых клеток. Согласно одной из гипотез, клетки Березовского-Штернберга и клетки Ходжкина происходят из генетически измененных В-лимфоцитов зародышевого центра, утративших способность к апоптозу и синтезу иммуноглобулинов. Эти генетически измененные клеточные элементы являются мишенями иммунной атаки со стороны нормальных Т-лимфоцитов, которые составляют основную клеточную популяцию пораженных лимфатических узлов и, возможно, сдерживают опухолевый рост. Истощение пула Т-лимфоцитов по мере развития лимфогранулематоза сопровождается ослаблением клеточного иммунного ответа и прогрессирующим ростом опухоли [17]. Лимфогранулематозу свойственно резкое угнетение Т-клеточного иммунитета. Оно может быть настолько глубоким, что переливание стволовых клеток (необлученные компоненты крови!) приводит к развитию вторичной болезни (Schvarzenberg-19, собственное наблюдение - Е.К. Пяткин). Этим больным можно переливать только облученные компоненты крови.

Патологическая анатомия. Субстрат лимфогранулематоза составляет полиморфно-клеточная гранулема, образованная лимфоцитами, патологическими гигантскими клетками, гистиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками и фиброзной тканью.

Гистологическая картина - рисунок лимфатического узла стерт, впрочем, на периферии лимфоузла могут сохраниться 1-2 маленьких фолликула (это бывает редко). Лимфогранулематозная ткань вначале образует отдельные мелкие узелки внутри лимфатического узла, а затем, прогрессируя, вытесняет нормальную ткань узла и стирает его рисунок. В гистологической картине может иметь место развитие своеобразных соединительнотканых тяжей, часто образующих узловатый рисунок - нодулярный склероз. Неправильная форма этих тяжей, разбросанная волокнистость соединительной ткани в опухоли - отягощающий морфологический признак [8]. Основную массу клеток составляют зрелые лимфоидные элементы с плотным ядром, более или менее правильной формы, приблизительно одинаковых размеров и структуры. Могут встречаться эозинофилы как небольшими скоплениями, так и разбросанные диффузно. В большем или меньшем количестве встречаются нейтрофилы и плазматические клетки. Ни эозинофилы, ни нейтрофилы,

ни плазматические клетки не являются диагностическими элементами опухоли. Диагностическое значение имеет обнаружение крупных (40-60 мкм) двух- и более ядерных клеток (редко более, чем трех ядерных) со структурным хроматином ядер (в отпечатке они будут иметь бластную структуру хроматина) и крупными нуклеолами, размеры которых сопоставимы с диаметром ядра малого лимфоцита (рис. 34). В каждом ядре содержится одна круглая, правильной формы нуклеола с розоватым оттенком. Это и есть диагностические клетки Березовского-Штернберга. Цитоплазма у них обычно широкая, может существенно превышать размеры ядра, хотя это и не строгий признак. Кроме того, в очагах поражения встречаются клетки Ходжкина, по всем параметрам соответствующие описанным клеткам Березовского-Штернберга, но имеющие одно ядро, которое обязательно содержит нуклеолу, величина которой сопоставима с размерами ядра малого лимфоцита. Клетка Ходжкина является своеобразным морфологическим аналогом клетки Березовского-Штернберга, но не имеет диагностической надежности последних. Отличительными иммунофенотипическими характеристиками клеток Березовского-Штернберга и Ходжкина являются маркеры CD15 и CD30.

Помимо клеток Березовского-Штернберга и Ходжкина, в гистологическом препарате могут встречаться так называемые лакунарные клетки - крупные элементы, размерами 40-60 мкм, со свет-

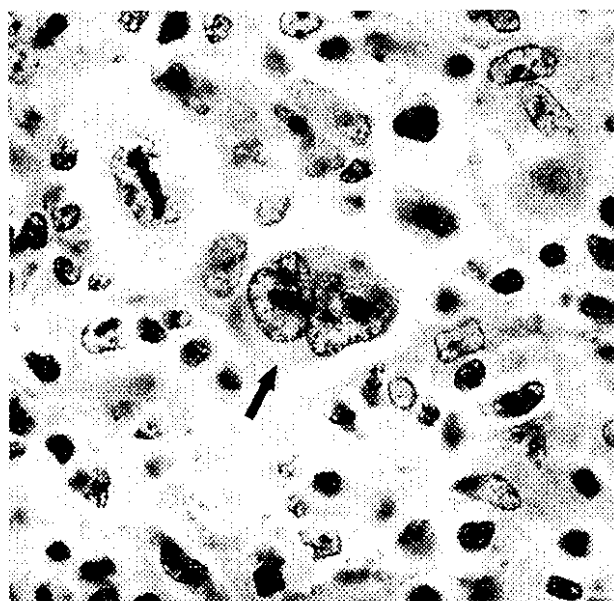


Рис. 34. Клетка Березовского-Штернберга (гистологический срез лимфоузла, об. х63, имм.). Двухядерная клетка с одиночными округлыми ядрышками, размер которых сопоставим с размерами ядра малых лимфоцитов.

лой прозрачной цитоплазмой и ядром, занимающим площадь в большинстве случаев меньше половины клетки. Иногда ядра многоядерных лакунарных клеток сходны с ядрами клеток Березовского-Штернберга. Часто их ядра пикнотичны, изредка они бывают структурными с большими нуклеолами. Для лимфогранулематоза характерно отсутствие митозов как гигантских клеток Березовского-Штернберга, Ходжкина и лакунарных, так и малых лимфоцитов. Основную массу лимфоцитов пораженных лимфоузлов при классической форме лимфогранулематоза составляют Т-клетки (CD4+). Этот признак диагностически важен.

Саркома Ходжкина представляет собой саркомную трансформацию ранее диагностированного классического лимфогранулематоза. Гигантские клетки саркомы Ходжкина должны нести хотя бы один из маркеров: CD15, CD30. При отсутствии этих маркеров диагноз саркомы Ходжкина правомерен только в том случае, если ранее опухоль имела все обязательные черты лимфогранулематоза.

Клиническая картина лимфогранулематоза весьма разнообразна. Начинаясь в лимфатических узлах той или иной группы, патологический процесс может распространяться практически на все органы и сопровождаться различно выраженными симптомами интоксикации. Преимущественное поражение того или иного органа или системы и определяет клиническую картину заболевания. Первым проявлением лимфогранулематоза обычно становится увеличение периферических лимфатических узлов; в 60-75% случаев - шейно-надключичных групп, несколько чаще справа. Поражение периферических лимфатических узлов, как правило, не сопровождается нарушением самочувствия больного. Увеличенные лимфоузлы - подвижные, плотноэластичные, не спаяны с кожей, в редких случаях болезненны. Постепенно, иногда быстро, увеличиваясь, они сливаются в крупные конгломераты. У некоторых больных возникают боли в увеличенных лимфатических узлах после приема алкоголя.

У 15-20% больных заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов средостения. Это увеличение может быть случайно обнаружено при рентгеновском исследовании или проявиться в поздние сроки кашлем, одышкой, реже болями за грудиной. Поражение лимфатических узлов средостения типично для нодулярного склероза, при котором общие симптомы появляются поздно. Опухоль в лимфатических узлах средостения может расти инфильтративно, распространяясь на легкие.

В единичных случаях болезнь начинается с

изолированного поражения забрюшинных лимфатических узлов. Больной жалуется на боли в области поясницы, возникающие главным образом ночью, повышение температуры.

У 5-10% больных заболевание начинается остро с лихорадки, ночного пота, быстрого похудения. Обычно в этих случаях незначительное увеличение лимфатических узлов появляется позднее; заболевание сопровождается ранней лейкопенией и анемией. Часто такое начало ассоциируется с поражением мезентериальных лимфоузлов и неблагоприятным гистологическим вариантом (лимфоидное истощение).

В период развернутых проявлений заболевания возможно поражение всех лимфатических органов и систем. Поражение селезенки определяется примерно у трети впервые обратившихся больных. Явлений гиперспленизма не наблюдается. Поражение Вальдейерова кольца - миндалин и лимфоидной ткани глотки - при лимфогранулематозе встречается очень редко. В последнее время стали очень редкими свищи, связанные с асептическим некрозом пораженных лимфоузлов.

Среди экстралимфатических локализаций лимфогранулематоза наиболее часто встречается поражение легких, которое регистрируется рентгенологически у 20% больных (И.И. Семенов и Г.А. Блинова, 1980) и в 45-54% случаев аутопсий (Grogan et al., 1982). Возможен как инфильтративный рост из лимфатических узлов средостения, так и развитие отдельных очагов или диффузных инфильтратов. Иногда наблюдается распад опухоли с образованием полостей. Поражение легких обычно не сопровождается физикальными симптомами; клетки Березовского-Штернберга в мокроте обнаруживаются редко. Довольно часто при лимфогранулематозе обнаруживается скопление жидкости в плевральных полостях. Как правило это признак специфического поражения плевры, иногда видимого при рентгенологическом исследовании; при этом в плевральной жидкости обнаруживаются лимфоидные и крупные со структурным ядром - "ретикулярные" клетки, а также клетки Березовского-Штернберга. Поражение плевры встречается обычно у больных с увеличенными лимфатическими узлами средостения или с очагами в легочной ткани.

Поражение костной системы при лимфогранулематозе наблюдается с той же частотой, что и поражение легких: рентгенологически - у 14 - 20% больных, по данным аутопсий - в 41-56% случаев (Grogan, 1982; Kaplan, 1980). Чаще поражаются позвонки, затем грудина, кости таза, ребра, реже - трубчатые кости. Вовлечение в процесс костей

проявляется болями. Рентгенологическая диагностика обычно запаздывает, тогда как радиоизотопное исследование костей определяет костную патологию значительно раньше. В единичных случаях поражение костей (грудина, позвонок) может стать первым видимым признаком лимфогранулематоза. Диагноз может быть установлен только после гистологического исследования биопсированной или удаленной опухоли.

Специфическое поражение костного мозга может обусловить панцитопению или остается бессимптомным. При двусторонней трепанобиопсии подвздошной кости поражение костного мозга выявлялось у 12% больных.

Поражение печени из-за больших компенсаторных возможностей этого органа обнаруживается поздно и проявляется увеличением размеров органа, повышением активности щелочной фосфатазы и билирубина, снижением уровней альбумина, протромбина и холестерина сыворотки крови. При ультразвуковом и компьютерном томографическом исследовании могут быть обнаружены очаги поражения печени. Диагноз устанавливается по данным гистологического исследования биоптата, полученного при лапароскопической биопсии печени.

Желудочно-кишечный тракт, как правило, страдает вторично, обычно на стадии саркомной трансформации процесса, в связи со сдавлением или прорастанием опухоли из пораженных лимфатических узлов. Однако в отдельных случаях встречается собственно лимфогранулематозное поражение желудка и тонкого кишечника. (Впрочем, эти случаи, как нам кажется, требуют тщательной морфологической ревизии - и гистологической, и цитологической). Процесс обычно затрагивает подслизистый слой, язвы не образуются.

Поражения центральной нервной системы, главным образом спинного мозга, локализуются в мозговых оболочках и дают серьезные неврологические расстройства вплоть до полного поперечного блока.

Лимфогранулематозные очаги могут встречаться в почках, молочных железах, яичниках, тимусе, щитовидной железе, в мягких тканях грудной клетки, ягодиц. Все описанные зоны поражения отмечены еще в монографии З.В. Манкина в 1938 г. При подозрении на поражение любого органа необходимо гистологически подтвердить диагноз. Вместе с тем при уже установленном диагнозе следует провести все исследования, позволяющие определить распространенность процесса: двустороннюю трепанобиопсию, ультразвуковое исследование всех групп лимфоузлов, внутренних органов, компьютерную томографию грудной

и брюшной полостей, независимо от этого - рентгенограмму грудной клетки.

Весьма часто при лимфогранулематозе наблюдаются разнообразные изменения кожи: расчесы, высыпания аллергического характера, ангидроз, реже - специфическое поражение. Кожный зуд бывает приблизительно у 25-35% больных. Его выраженность сильно варьирует: от умеренного зуда в областях увеличенных лимфатических узлов до генерализованного дерматита с расчесами по всему телу и выпадения волос. Такой зуд очень мучителен для больного, лишает его сна, аппетита, приводит к психическим расстройствам.

Лихорадка при лимфогранулематозе многообразна. Патогномоничного для этой болезни типа лихорадки нет, хотя при подостром течении и в терминальных стадиях заболевания часто наблюдается волнообразное повышение температуры с постепенно укорачивающимися интервалами между волнами. Довольно часто встречаются ежедневные кратковременные повышения температуры, начинающиеся с озноба и заканчивающиеся проливным потом, но обычно легко переносящиеся больными. Лихорадка может иметь и неправильный характер.

Большая или меньшая потливость отмечается почти у всех больных. Проливной ночной пот, заставляющий менять белье, часто сопровождает периоды лихорадки и указывает на тяжелое течение заболевания.

Похудание сопровождается тяжелыми обострениями и особенно терминальные этапы заболевания, прежде всего - при поражении печени.

При саркомной трансформации, сопровождающейся быстрым увеличением лимфоузлов соответствующей области, лимфогранулематоз может осложняться острой асфиксией, сдавлением верхней полой вены, отеком конечности, сдавлением желчного протока с развитием механической желтухи, кишечной непроходимостью. Наиболее грозным осложнением является амилоидоз почек и кишечника, который, как правило, быстро приводит к смерти.

Причиной смерти большинства больных становится прогрессирование заболевания, приводящее к кахексии, легочно-сердечной, печеночной, печеночно-почечной недостаточности, амилоидозу. В 25% случаев к смерти приводят осложнения лечения: гипоплазия кроветворения, бактериальные, грибковые, вирусные инфекции, кровотечения, вторичные злокачественные новообразования. Такие причины смерти от лимфогранулематоза не связаны с интенсификацией его лечения, они были характерны и для эпохи монокимиотерапии.

Лабораторные показатели. Специфических для лимфогранулематоза изменений периферической крови не существует. У половины больных отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. На поздних этапах, как правило, наблюдается лимфоцитопения. Клетки Березовского-Штернберга в исключительных случаях можно обнаружить в лейкоконцентрате. У 0,5-3% больных выявляется высокая эозинофилия (до 80%), у 10-15% обострения сопровождаются повышением числа тромбоцитов (до $600-1000 \times 10^9/\text{л}$). Анемия, лейкопения, тромбоцитопения с геморрагическим диатезом нередко на поздних стадиях болезни и чаще бывают следствием интенсивной химиотерапии. Панцитопения до цитостатической терапии обычно является следствием поражения костного мозга, а глубокая цитопения, появляющаяся уже при первом курсе терапии, чаще обусловлена имеющимся поражением печени.

Увеличение РОЭ - неспецифический симптом, достаточно четко отражающий активность процесса (за исключением терминального периода). Увеличение РОЭ ассоциируется с повышением содержания α_1 и особенно α_2 -глобулина (за счет церулоплазмينا и гаптоглобина) и фибриногена.

Миелограмма у больных лимфогранулематозом, как правило, не имеет существенных отклонений от нормы, но трепанобиопсия костного мозга может обнаружить характерную морфологическую картину лимфогранулематоза: лимфоцитарные пролифераты с клетками Березовского-Штернберга.

Течение лимфогранулематоза весьма многообразно - от доброкачественного, затягивающегося на многие годы, до подострого, приводящего к смерти за несколько месяцев. Анализ факторов, связанных с характером течения заболевания, позволил выделить ряд прогностических критериев, среди которых одни связаны с характеристиками больного (пол, возраст), другие - с характеристиками опухоли [1], (Tubiana et al., 1985).

Важнейшими характеристиками опухоли, определяющими прогноз заболевания, являются гистологический вариант и клиническая стадия лимфогранулематоза.

Гистологические классификации лимфогранулематоза сменяют друг друга с 1929 г. В 1963-1966 г. Lukes и другие авторы предложили классификацию, которая легла в основу Международной морфологической классификации, принятой в 1965 г., и с незначительными изменениями включена в Международную классификацию ВОЗ, 2001 г. Эта классификация выделяет 4 гистологических варианта

лимфогранулематоза: лимфогистиоцитарный (лимфоидное преобладание), нодулярный склероз, смешанноклеточный и лимфоидное истощение.

Для **лимфогистиоцитарного** варианта характерна пролиферация зрелых лимфоцитов и гистиоцитов. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, а также плазматические клетки немногочисленны или вовсе отсутствуют. Выраженных очагов склероза и некроза не наблюдается. Клеток Березовского-Штернберга мало, но должны быть найдены типичные диагностические и CD15+, CD30+ формы.

При **нодулярном склерозе** образуются правильные тяжи коллагена, делящие опухолевую ткань на участки округлой формы. Опухолевая ткань в центре узелка может состоять из зрелых лимфоцитов, среди которых располагаются крупные клетки Березовского-Штернберга (рис. 35).

Здесь необходимо сделать одно замечание. В рамках нодулярного склероза внутри образованного опухолевого очага, окруженного соединительнотканым валом, может иметь место и лимфоцитарное преобладание, и смешанноклеточный состав, и лимфоцитарное истощение. Все три различных качества опухолевого роста имеют

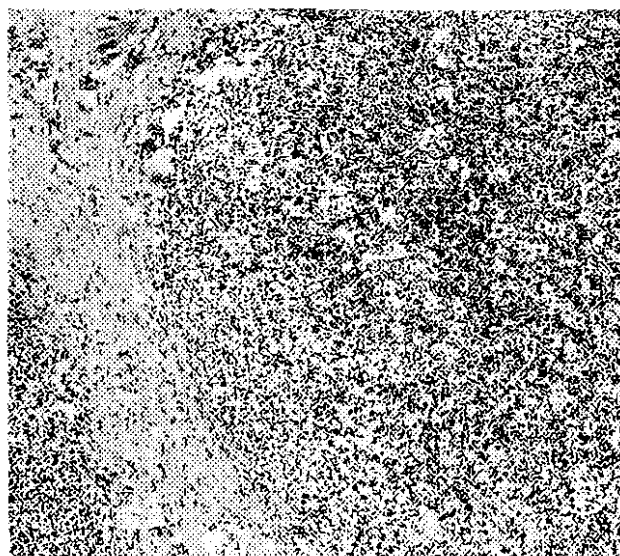


Рис. 35. Лимфогранулематоз, нодулярный склероз (гистологический срез лимфоузла, об. х5). Структуры, свойственные нормальному лимфоузлу, не определяются. Видна полоса фиброзной ткани, проходящая через паренхиму лимфоузла.

прогностическое значение и должны быть патологологом отражены. Ни в коем случае нельзя ограничиваться в морфологическом заключении лаконичной формулировкой "нодулярный склероз"

без указания клеточного состава гранулемы.

Смешанноклеточный вариант морфологически наиболее близок к классическому описанию Штернберга. Клеточный состав очень полиморфный и включает диагностические клетки Березовского-Штернберга, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, эпителиоидные клетки и фибробласты, наряду с которыми могут определяться и тяжи диффузного фиброза. Клеточные скопления и участки склероза обычно расположены неравномерно, что придает тканевым разрастаниям пестрый вид, изредка встречаются очаги некроза (рис. 36).

Вариант с **лимфоидным истощением** объединяет две морфологически различные группы, имеющие общий признак - отсутствие лимфоцитов. **Диффузный склероз** характеризуется резким преобладанием разрастаний грубых тяжей волокнистой соединительной ткани с выпадением аморфных белковых масс, среди которых на отдельных участках располагаются незначительные скопления клеток, главным образом фибробластов и типичных - реже, а чаще - атипичных клеток Ходжкина и Березовского-Штернберга. И те, и другие обычно утрачивают свою характерную правильную крупную нуклео-

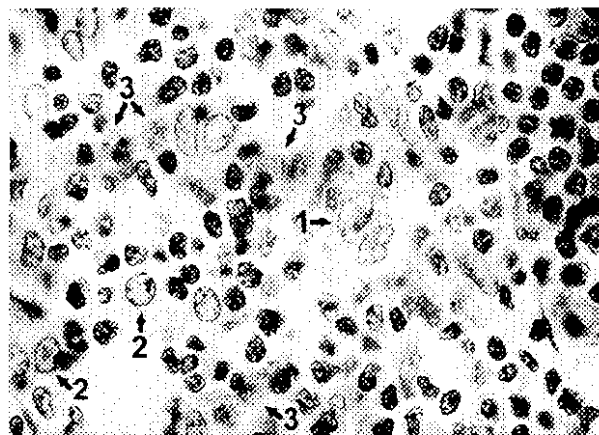


Рис. 36. Лимфогранулематоз, смешанноклеточный вариант (гистологический срез лимфоузла, об. х63, имм.).

В центре - клетка Березовского-Штернберга (1). Видны также полиморфные клетки со светлыми ядрами - клетки Ходжкина (2). Реактивный клеточный инфильтрат представлен лимфоцитами и эозинофилами (3).

лу, правильные очертания ядра. Их нуклеолы становятся обычно неправильными, сохраняя большие размеры, и мелкими, также - неправильной формы. Мы избегаем применения к этим клеткам названий "Ходжкина", "Березовского-Штернберга", а приводим их "словесный портрет", сопровождая

терминами "атипичные" и "с признаками выраженного полиморфизма". Действительно, при внимательном анализе хорошо видно, что, с одной стороны, в разных полях зрения двух более или менее одинаковых клеток нет (в этом их полиморфизм), хотя структура их хроматина однотипна, а с другой, - эти клетки явно не имеют не только аналогов среди нормальных элементов лимфоузла, но отличаются и от диагностических клеток Ходжкина и Березовского-Штернберга (в этом их атипизм).

Ретикулярному варианту лимфоидного истощения свойственно на фоне умеренно выраженного беспорядочного фиброза резкое преобладание только что описанных атипичных крупных, мелких и гигантских одноядерных и многоядерных клеток, которые до недавнего времени обозначали общим, но совершенно ошибочным термином - "ретикулярные клетки". Следует напомнить, что в схеме кроветворения "ретикулярных" клеток нет, а клетки стромы имеют свои имена и в обобщении не нуждаются.

Прогрессирование лимфогранулематоза сопровождается исчезновением из очагов поражений лимфоцитов, что наглядно отражается в смене гистологических вариантов (форма с преобладанием лимфоидной ткани - смешанноклеточный вариант - форма с подавлением лимфоидной ткани), которые в сущности являются фазами развития заболевания. Наиболее стабилен феномен нодулярного склероза (Г.А. Франк, 1981; Н.А. Краевский, Н.Н. Покровская, 1982).

Выделение гистологических вариантов не противоречит представлению о морфологической динамичности болезни и в то же время помогает определить прогноз, так как существует зависимость между морфологическими особенностями и течением лимфогранулематоза. Вариант с лимфоидным преобладанием соответствует началу заболевания, часто определяется при I стадии; при этой гистологической форме чаще наблюдаются случаи выздоровления.

Нодулярный склероз особенно часто встречается при поражении лимфатических узлов средостения и характеризуется поздней генерализацией с появлением общих симптомов. Смешанноклеточный вариант соответствует классическому описанию клиники лимфогранулематоза. Варианты с лимфоидным истощением наиболее часто встречаются при подостром течении заболевания (И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев, З.В. Манкин, 1938).

Клиническая классификация лимфогранулематоза была принята на международном симпозиуме 1965 г. в Рае, затем изменена и

дополнена в 1971 г. на конференции в Энн Арборе (Carbone, 1971). В основу клинической классификации, созданной для определения возможностей лучевой терапии, было положено представление о постепенном распространении заболевания из первичного очага на соседние участки лимфатической системы. Незначительные дополнения, касающиеся факторов прогноза, были внесены в классификацию в 1989 г. (Lister et al., 1989).

Классификация делит лимфогранулематоз на 4 стадии. Каждая стадия подразделяется на две подгруппы в зависимости от отсутствия (А) или наличия (В) общих симптомов заболевания.

Стадия I: поражение лимфатических узлов одной области или поражение одного внелимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента (I E*).

Стадия II: поражение лимфатических узлов двух областей и более по одну сторону диафрагмы (II) или то же и локализованное поражение одного внелимфатического органа или ткани (IIE) по ту же сторону диафрагмы. Количество пораженных областей (локализаций) лимфатических узлов указывается арабской цифрой: II 2, II 3.

Стадия III: поражение лимфатических узлов любых областей по обеим сторонам диафрагмы (III), которое может сопровождаться локализованным поражением одного внелимфатического органа или ткани (IIIE), или поражением селезенки (IIIS), или поражением того и другого (IIIES).

Стадия IV: диссеминированное (многофокусное) поражение одного или более внелимфатических органов с поражением лимфатических узлов или без них.

Локализация поражения в IV стадии, доказанная гистологически, обозначается символом: L - легкие, H - печень, M - костный мозг, O - кости, P - плевра, D - кожа, подкожная клетчатка.

Общие симптомы или симптомы интоксикации обозначаются символом "B" и включают наличие одного или более из следующих клинических проявлений:

1. Ночной профузный пот.
2. Температура выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспалительного процесса.
3. Похудание на 10% и более от общей массы тела за последние 6 месяцев. Отсутствие общих симптомов обозначается символом "A".

Наличие симптомов интоксикации в любой стадии и IV стадия заболевания являются фактора-

*Примечание к клинической классификации: буквой E обозначается локализация лимфогранулематоза во внелимфатическом органе или месте.

ми неблагоприятного прогноза. Помимо этого, ретроспективный анализ клинических данных больных лимфогранулематозом позволил выделить ряд дополнительных характеристик, имеющих неблагоприятное прогностическое значение [15, 17]:

- 1) возраст > 50 лет;
- 2) расширение тени средостения за счет увеличенных лимфатических узлов более, чем на 1/3 диаметра грудной клетки (так называемый медиастинально-торакальный индекс > 0,35);
- 3) поражение 4 и более зон лимфатических узлов;
- 4) ускорение РОЭ выше 50 мм/ч или выше 30 мм/ч в присутствии симптомов интоксикации (стадия В).

Помимо РОЭ, к биологическим признакам активности болезни относят повышение концентрации фибриногена более 5,0 г/л, α_2 -глобулина более 10 г/л, гаптоглобина более 1,5 мг%, церулоплазмина более 0,4 единиц экстинкции. Если хотя бы 2 из этих 5 показателей превышают указанные уровни, то констатируется биологическая активность процесса (ее обозначают в диагнозе буквой "б", например - II Аб).

Появление этих признаков активности в период ремиссии обычно указывает на начинающееся обострение.

В соответствии с установленными факторами прогноза больных лимфогранулематозом разделяют на группы с благоприятным, неблагоприятным и прогрессирующим течением заболевания, что необходимо для выбора оптимальной тактики лечения [15]:

- благоприятное течение - стадии I и II в отсутствие неблагоприятных факторов прогноза 1-4;
- неблагоприятное течение - стадии I и II при наличии неблагоприятных факторов прогноза 1-4, или стадия IIIA с наличием или без неблагоприятных факторов прогноза 1-4;
- прогрессирующее течение - стадии IIIB и IV.

Надо заметить, что использование современных программ интенсивной полихимиотерапии стирает грани прогностического риска между клиническими стадиями этой опухоли, и громоздкая система их обозначений сплошь и рядом опускается.

В 1970-1980 гг. для верификации I-III стадий лимфогранулематоза широко применялась диагностическая лапаротомия со спленэктомией. В настоящее время эта операция в целях диагностики не осуществляется, так как применяются УЗИ и КТ.

На течении лимфогранулематоза отрица-

тельно отражаются инсоляция (ультрафиолет, а не тепло!), физиотерапевтические процедуры (кварц, УВЧ, гальванизация, грязи и т.д.).

Беременность неблагоприятно влияет на течение лимфогранулематоза. Однако сохранение беременности в третьем триместре не препятствует своевременной и полноценной химиотерапии, так как в это время цитостатические препараты через плаценту уже не проходят. Разрешать беременность следует только после 2-3 лет полной ремиссии [1, 2].

Лимфогранулематозу присущ иммунный дефект в виде нарушения функций Т-лимфоцитов, что клинически проявляется в повышенной частоте туберкулеза, грибковых и вирусных инфекций, прежде всего герпетических. Дефект обнаруживается у непеченых больных с начальными стадиями лимфогранулематоза и нарастает по мере развития болезни, особенно при присоединении общих симптомов. Отчетливой связи между стадией и гистологическим вариантом лимфогранулематоза, с одной стороны, и степенью нарушения Т-клеточного иммунитета, с другой, не установлено. Вместе с тем глубина иммунного дефекта отражает агрессивность течения заболевания; больные с выраженным дефектом Т-клеточного иммунитета (абсолютная Т-лимфопения, повышенное содержание в крови активированных Т-клеток) имеют плохой ответ на лечение и низкую выживаемость (M. Bjorkholm, 1982; Е.А. Лукина, 1984).

Нарушение Т-клеточного иммунного ответа не сопровождается грубыми расстройствами в системе гуморального иммунитета. У большинства больных лимфогранулематозом имеется нормальное или незначительно сниженное количество В-лимфоцитов в периферической крови, способность к синтезу антител сохраняется, снижаясь лишь в терминальном периоде.

При цитогенетических исследованиях материала пораженных лимфатических узлов более, чем у половины больных лимфогранулематозом выявляются нарушения кариотипа - линии аномальных полиплоидных клеток, нередко с различными хромосомными аномалиями неспецифического характера. Связи между наличием и характером хромосомных аномалий, с одной стороны, гистологическим вариантом и прогнозом лимфогранулематоза, с другой, - не установлено (Haim, 1995; Tilly et al., 1994). Доказана клональность клеток Березовского-Штернберга.

Диагностика лимфогранулематоза в настоящее время морфологическая. Даже при достаточно убедительной клинической картине только гистологическое исследование позволяет

окончательно подтвердить диагноз. Пункционная диагностика, даже при труднодоступном расположении опухолевого очага, недопустима. Морфологический диагноз может считаться достоверным при наличии в гистологическом препарате типичных (см. выше) клеток Березовского-Штернберга CD15+, CD30+. Следует напомнить, что единичные двухядерные клетки, напоминающие Березовского-Штернберга, встречаются не только при лимфогранулематозе. Правда, у них не бывает характерных крупных нуклеол. Необходимо совокупность морфологических данных, но при наличии клеток Березовского-Штернберга ошибочных диагнозов практически не бывает.

Наряду с классической формой лимфогранулематоза к этому заболеванию часто относят другие, самостоятельные формы, которые не переходят в классическую.

Лакунарноклеточная саркома. Это опухоль с полной стертойостью рисунка, где на фоне лимфоцитарного Т-клеточного или Т- и В-клеточного состава встречаются скопления лакунарных клеток (рис. 37). Надо подчеркнуть, что ни в препаратах на замораживающем микротоме, ни в цитологическом препарате отпечатка феномен лакунарности этих клеток не имеет места - это артефакт, обусловленный формалиновой фиксацией и сжатием цитоплазмы. В цитологическом препарате они имеют вид крупных атипичных клеток с волокнистым ядром и достаточно широкой цитоплазмой. Лакунарные клетки образуют конгломераты (по 15-20 клеток), между которыми располагаются поля лимфоцитов. Точно также могут быть (а

могут и не быть) нейтрофилы, эозинофилы, плазмациты. В отдельных случаях скопления лакунарных клеток демонстрируют обилие митозов. Типичных клеток Березовского-Штернберга в препарате обычно нет, хотя могут встречаться многоядерные гигантские клетки с разновеликими базофильными нуклеолами.

Чистый лакунарноклеточный вариант, особенно с обилием митозов, ассоциируется с тяжелым клиническим течением болезни: быстрой прогрессией, прорастанием окружающих тканей и сосудов, резистентностью к цитостатической химиотерапии первой линии.

Саркомоподобный диффузный вариант. Характеризуется стертойостью рисунка и на фоне лимфоидных элементов - обилием молодых, неправильной формы клеток, среди которых встречаются и гигантские экземпляры. Эти гигантские клетки по размерам и полиплоидии похожи на клетки Березовского-Штернберга, но в них нет правильных, круглых нуклеол (рис. 38). Более мелкие клетки, которые, однако, в 2-3 раза больше обычного лимфоцита, имеют неправильную форму цитоплазмы и ядра, светлую структуру ядра, мелкие базофильные нуклеолы. В крупных и гигантских клетках нуклеолы носят неправильный характер: могут быть угловатыми, множественными и располагаться по периферии ядра вплотную к ядерной оболочке, что не характерно для клеток Березовского-Штернберга или клеток здоровой ткани. Если указанные клетки CD15, CD30 позитивны, их относят к варианту клеток

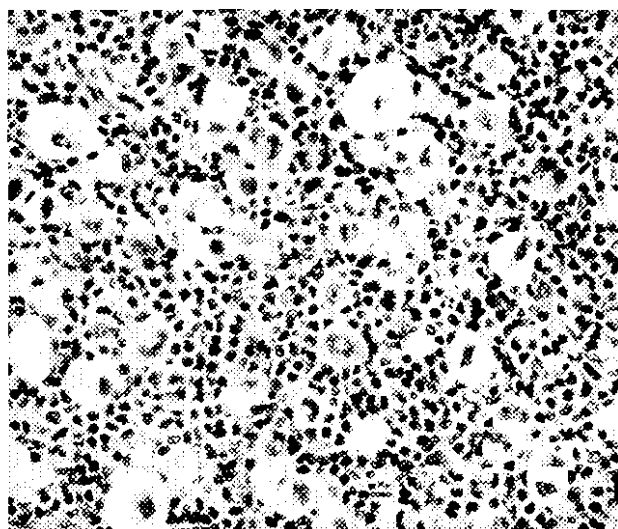


Рис. 37. Лакунарноклеточная саркома (гистологический срез лимфоузла, об. x63, имм.). Скопление лакунарных клеток в окружении малых лимфоцитов.

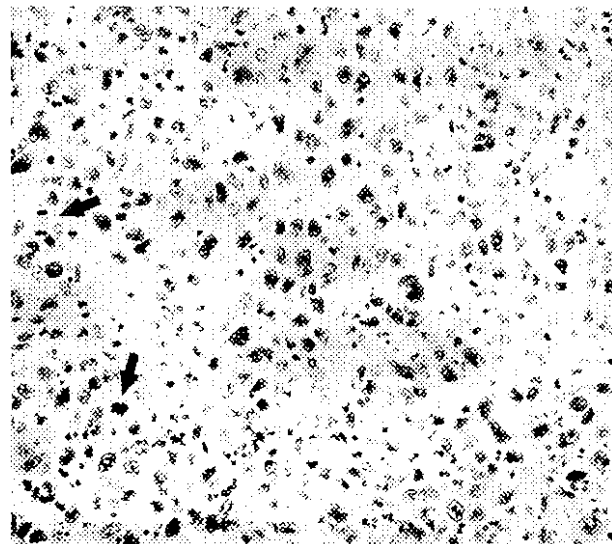


Рис. 38. Диффузная гигантоклеточная саркома, часто трактуемая как лимфогранулематоз (гистологический срез лимфоузла, об. x20). Много крупных и гигантских клеток, в том числе и двухядерных. Видны митозы (указаны стрелками).

Березовского-Штернберга, и болезнь называют лимфогранулематозом. Однако это всегда злокачественный вариант заболевания, характеризующийся плотностью и спаянностью лимфоузлов, прорастанием трахеи и пищевода, прорастанием и сдавлением сосудов. Это не лимфогранулематоз, а саркома Ходжкина.

При отрицательном результате определения маркеров CD15, CD30 заболевание следует рассматривать как гигантоклеточную саркому.

Саркомоподобный нодулярный вариант. На фоне диффузного разрастания лимфоидной ткани или на фоне нодулярного склероза встречаются скопления уродливых клеток, подобных тем, которые были описаны в предыдущем варианте. Ядра саркомных клеток - светлые, структурные, нередко образуют слои, будто монеты сложили и наклонили (в отпечатках лимфоузла структура ядер бластная или волокнистая) (рис. 39).

Несмотря на обилие лимфоидных клеток, скопления уродливых клеток указывают на саркомный рост. Клиническая картина характеризуется плотными лимфоузлами, наличием выраженной интоксикации, прорастанием и сдавлением соседних органов, сосудов, тканей, резистентностью к терапии.



Рис. 39. Нодулярная гигантоклеточная саркома, часто трактуемая как лимфогранулематоз (гистологический срез лимфоузла, об. X10). Видна полоса фиброзной ткани, которая делит паренхиму лимфоузла. В центре - скопление крупных и гигантских клеток, окруженное лимфоцитарным валом.

Саркомоподобный вариант с "мумифицированными" клетками. Рисунок лимфатического узла полностью стерт, лимфоцитарная пролиферация скудная. Могут присутствовать или нет: плазмочиты, нейтрофилы, эозинофилы, нодулярный склероз. Очень много крупных клеток с черными, бесструктурными ядрами - так называемые,

мумифицированные клетки (рис. 40), размеры

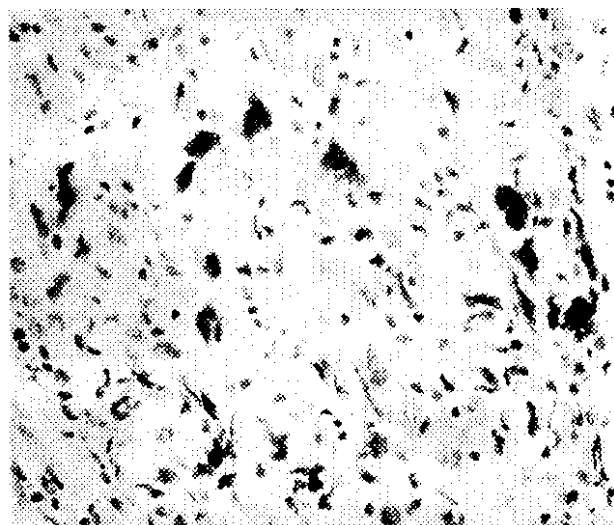


Рис. 40. Гигантоклеточная саркома с "мумифицированными клетками" (гистологический срез лимфоузла, об. х63, имм.). Много крупных клеток с темными бесструктурными ядрами - "мумифицированных".

которых соответствуют размерам клеток Березовского-Штернберга. "Мумифицированные" клетки имеют светлую широкую или узкую, едва заметную цитоплазму и грубо анаплазированные ядра темного цвета. Форма ядер неправильная, встречаются вытянутые, червеобразные, бобовидные, угловатые и круглые. Создается впечатление, что препарат перекрашен, однако ядра других клеток окрашены правильно - видны и структура, и базофильные нуклеолы, а в ядрах мумифицированных клеток не видно ничего. Основную массу более мелких клеток составляют так называемые ретикулярные элементы - разнообразные по форме саркомные клетки с мелкими базофильными нуклеолами. Встречаются единичные лимфоидные элементы.

В клинической картине характерно наличие твердых, спаянных между собой и с кожей лимфатических узлов, выраженной интоксикации, резистентности к полихимиотерапии, по крайней мере, первой линии. В отпечатке феномен мумифицированности клеток отсутствует, они имеют характеристику уродливых гигантских саркомных клеток.

Все эти варианты опухолей традиционно относят к лимфогранулематозу. Однако, вероятно, это не варианты лимфогранулематоза, а самостоятельные формы лимфатических опухолей, которые нуждаются в классификационном выделении и описании. Эти формы одна в другую не переходят.

Сравнительный анализ описания лимфогранулематоза в разные периоды времени выявляет некоторые особенности, которые свидетельствуют о неоднородности этого заболевания, скорее о собирательности понятия "лимфогранулематоз", которое включает несколько болезней. Очень четко отграничивается опухоль средостения, демонстрирующая наряду с типичными клетками Березовского-Штернберга нодулярный склероз. Во-первых, она чаще бывает у молодых женщин. Во-вторых, она сохраняет картину нодулярного склероза, проделывая эволюцию от лимфоцитарного преобладания к лимфоцитарному истощению и появлению большого числа атипичных крупных и многоядерных гигантских клеток - саркомных клеток, утрачивающих и правильность формы ядра, и особенности ядрышек клеток Березовского-Штернберга.

Этот пример, равно как и анализ изменения опухоли на протяжении болезни, терапии, заставляет выделить в гистологически-цитологической эволюции описываемой опухоли по крайней мере две стадии. I стадия - единичные гигантские клетки имеют более или менее правильную форму, 2-3 ядра. В ядре - большая с эозинофильным оттенком крупная нуклеола, сопоставимая по размерам с ядром малого лимфоцита; неопухолевое микроокружение состоит из Т-лимфоцитов с той или иной примесью нейтрофилов, эозинофилов, плазматических клеток, окруженных более или менее правильной формы соединительнотканнми тяжами, или без склероза. II стадия - гигантские клетки образуют большие скопления, эти клетки становятся многоядерными, уродливыми, нуклеолы - и крупные, и мелкие, неправильной формы, чаще базофильные; в микроокружении лимфоцитов мало, но много крупных одноядерных клеток, структура ядер которых аналогична таковой у гигантских клеток.

В отпечатке биоптата в I стадии преобладают нормальные лимфоидные и иные клетки микроокружения. Гигантские многоядерные клетки Березовского-Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина редки, имеют бластную структуру хроматина, по одному, редко по два крупных (сопоставимых по размерам с ядром лимфоцита), круглых ядрышка. Во II стадии преобладают атипичные полиморфные саркомные клетки с волокнистым, реже - бластным строением хроматина, мелкими и крупными, многочисленными и единичными, неправильной формы базофильными нуклеолами. Такое же строение имеют и многоядерные клетки.

Если в I стадии митозов практически нет, то во II - их может быть много. Сплошь и рядом сарком-

ная трансформация бывает лучше видна в отпечатках.

Две стадии морфологической эволюции лимфогранулематоза присущи и лимфоцитарному преобладанию, и смешанноклеточному варианту с наличием или отсутствием нодулярного склероза. Вместе с тем эти две стадии очень часто отражают и клинические особенности опухоли, её чувствительность к терапии. Одним из признаков перехода опухоли во II стадию может быть появление метастазов в лимфоузлы нетипичных локализаций, например, бедренные, локтевой ямки. Такие метастазы надо биопсировать, так как именно в них может быть картина саркомы, диктующая изменение программы лечения. Синдром сдавления венных стволов, лимфооттока, трахеи во всех наших наблюдениях, где удавалось биопсировать сдавливающую или прорастающую опухоль, демонстрировал II - саркомную - стадию процесса.

Из сказанного вытекает важный терапевтический вывод: появление синдрома сдавления всегда означает саркомную трансформацию лимфогранулематоза, которая подлежит лечению по программам химиотерапии второй линии.

Морфологическая диагностика лимфогранулематоза часто представляет собой значительные трудности. Трудна диагностика лимфоцитарного варианта - за него можно принять, с одной стороны, реактивную гиперплазию лимфатического узла, а с другой, - начало лимфосаркомы. Встречаются трудности и при диагностике ретикулярного варианта лимфоидного истощения, картину которого иногда трудно отличить от саркомы. В этих случаях решающую роль может сыграть гистологически-цитологическое сопоставление, выявляющее признаки атипизма и полиморфизма клеток, определение иммунофенотипа. Очень важно, чтобы гистологическую и цитологическую картину изучал один и тот же морфолог, знающий клиническую картину этого конкретного больного.

В прошлом считалось, что морфологический диагноз лимфогранулематоза может считаться несомненным, если он подтвержден независимыми мнениями трех онкоморфологов. Теперь, когда в диагностике участвует и определение иммунофенотипа, и гистологически-цитологическое сопоставление, к "голосованию" прибегать нужды нет, так как диагноз может быть доказан.

Иногда получение материала для гистологического исследования затруднено локализацией очагов поражения в лимфатических узлах средостения или забрюшинного пространства.

При поражении средостения для диагностики лимфогранулематоза применяют медиастиноскопию с биопсией или диагностическую торакотомию. Локализация лимфо-гранулематоза только в забрюшинных лимфатических узлах бывает чрезвычайно редко, в подобных случаях показана диагностическая лапаротомия.

Отдельный и очень сложный вопрос - так называемые, **остаточные опухоли** после лечения лимфогранулематоза, включая тени в легких. Крупные периферические лимфоузлы после нескольких курсов полихимиотерапии могут "застыть" в своих размерах, становясь при этом очень плотными. Если интоксикации нет (признак, имеющий цену, если до лечения интоксикация была), РОЭ и ЛДГ - нормальные, можно эти узлы не трогать. Они очень медленно, за много месяцев могут "растаять". Если же эти узлы сохраняются на фоне пусть минимальной активности процесса, их конгломерат следует убрать целиком. Для гистологического (и цитологического) исследования надо готовить многие десятки срезов из всех удаленных узлов.

Под остаточными опухолями средостения подразумевают образования, превышающие 2 см в диаметре, остающиеся без изменения размеров в течение 2 и более месяцев во время или после окончания лечения, при этом другие клинические признаки лимфогранулематоза отсутствуют. Для диагностики остаточных опухолей применяют компьютерную томографию с внутривенным контрастным усилением и сцинтиграфию с ^{67}Ga -цитратом. При положительном результате показано удаление остаточного образования средостения, а при невозможности удаления - его биопсия. При отрицательном результате - наблюдение за больным с контрольным обследованием каждые 2-3 месяца.

Лимфогранулематозу, как и другим лимфатическим опухолям, свойственно давать лимфаденит опухолевого узла, который проявляется быстрым увеличением одного или группы узлов на фоне острой инфекции. Увеличение может быть очень значительным, сопровождаться болезненностью, подъемом температуры. Этот лимфаденит может оказаться первым симптомом опухоли. Тем не менее, на высоте воспаления нельзя делать биопсию, т.к. результат может оказаться неопределенным (трактовка будет затруднена). Биопсию можно делать только после ликвидации воспалительного процесса. Лимфоузел при этом может сократиться и стать почти (но не совсем!) нормальных размеров. Обычно он имеет плотноватую консистенцию. Ни в коем случае не следует в этих ситуациях применять стероидные гормоны,

противовоспалительные нестероидные препараты, а только - антибактериальные средства. В противном случае гистологическая и цитологическая картина может быть спутана.

Классификация ВОЗ 2001г. в качестве самостоятельной формы выделяет нодулярную лимфому Ходжкина, отличающуюся от классической формы опухоли рядом клинических и морфологических особенностей, но описываемую обычно все-таки в разделе "Лимфома Ходжкина".

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (синоним: паранодулярная Ходжкина) - это моноклональная В-клеточная опухоль, для которой характерна нодулярная или диффузно-нодулярная пролиферация крупных опухолевых клеток, описываемых как *pop-corn*, или L/H (лимфоциты и гистиоциты) вариант клеток Штернберга. Эти клетки разбросаны в сетях фолликулярных дендритных клеток вместе с неопухолевыми лимфоцитами. Не ясно, существует ли эта форма с диффузным типом роста.

Эпидемиология. Составляет приблизительно 5% всех случаев лимфогранулематоза. Болеют преимущественно женщины. Чаще заболевание встречается в возрастной группе 30-50 лет.

Клиника. У большинства пациентов отмечается локализованная периферическая лимфаденопатия - стадия I или II. У 5-20% пациентов отмечается генерализованная стадия. Болезнь развивается медленно, с довольно частыми рецидивами, обычно чувствительна к терапии, редко бывает фатальной.

Обычно поражаются шейные, подмышечные, паховые лимфоузлы. Медиастинальные узлы, селезенка, костный мозг вовлекаются редко.

Морфология. Прогрессивная трансформация зародышевых центров - обилие больших фолликулов с малыми В-лимфоцитами мантийной зоны, которые нарушают структуру и заполняют зародышевый центр. Прогрессивная трансформация зародышевых центров часто сочетается с этой опухолью, но остается неясным, является ли она предшественником опухоли.

Архитектура лимфатического узла частично или полностью изменена за счет нодулярной или нодулярно-диффузной инфильтрации малыми лимфоцитами, гистиоцитами, эпителиоидными гистиоцитами и клетками типа лимфоцит/гистиоцит. Клетки эти крупные и обычно имеют одно большое ядро и узкую цитоплазму. Ядра клеток часто складчатые или мультилобарные - они также имеют название *pop-corn* клетки.

Иммунофенотип. Опухолевые клетки несут маркеры CD20, CD79a, CD45, CD75, BCL6, EMA - в 50% случаев. Как правило утрачивают CD15 и

CD30. Опухолевые В-клетки окружены Т-клетками CD3+.

Прогноз. У большинства пациентов в момент обращения к врачу отмечается I-II стадии болезни - локализованная периферическая лимфоаденопатия; в 5-20% случаев отмечаются продвинутые стадии. Прогноз в I-II стадиях благоприятный, общая 10-летняя выживаемость - более 80%. Рекомендуется удаление пораженных лимфоузлов. В продвинутых стадиях прогноз менее благоприятный. Трансформация в диффузную В-крупноклеточную саркому отмечается приблизительно в 3-5% случаев.

Описанная форма по клиническим и морфологическим особенностям отлична от классического лимфогранулематоза и нам кажется правильнее считать ее самостоятельной болезнью. Нет при ней и клеток Березовского-Штернберга.

Представляется, что само понятие "вариант" болезни имеет право на существование в тех ситуациях, когда определяются переходы между вариантами, когда клиническая и морфологическая картина различается лишь в деталях. Что же касается понятия "вариант" применительно к клетке Березовского-Штернберга, то допущение в патологоанатомический обиход этого расплывчатого определения просто опасно, так как многоядерные клетки очень часты при многих лимфосаркомах, но клетки эти принципиально отличны от диагностических клеток Березовского-Штернберга именно четкой характеристикой ядер, ядрышек, а не самим неспецифическим феноменом многоядерности. В классификации ВОЗ высказано мнение о полной нозологической самостоятельности описанной формы. Она редка. Программа ее терапии нуждается в разработке.

Причины ошибок в диагностике лимфогранулематоза. Из-за малого количества клеток Березовского-Штернберга в гистологическом препарате их можно не обнаружить при беглом просмотре, а иммунофенотипически выявляемое Т-клеточное преобладание служит основанием для ошибочного диагноза "Т-клеточная лимфома" (или "Т-клеточная лимфосаркома"). В подобных случаях морфологический анализ отпечатка биоптата позволит избежать диагностической ошибки, так как в случае лимфогранулематоза отпечаток покажет нормальный, зрелый лимфоцитарный состав, а при лимфосаркоме - клеточный полиморфизм и атипизм - обязательные атрибуты саркомного роста.

Бывает и так, что при очевидном увеличении и плотной консистенции лимфатических узлов клеток Березовского-Штернберга найти не удастся. В таком случае, несмотря на характерную гисто-

логическую картину - стертость рисунка, присутствие нейтрофилов и эозинофилов, диагноз поставлен быть не может и необходимо повторить биопсию. При наличии одного конгломерата (или одного узла) важно всю опухоль удалить: после такого радикального удаления в прошлом отмечались длительные - многие годы - ремиссии без химиотерапии (И.А. Кассирский, неопубликованные данные).

Другая возможная ошибка - постановка диагноза туберкулеза из-за обнаружения клеток Лангханса. Они нечастые "гости" лимфогранулематоза, но бывают и даже в большом количестве. Сочетание лимфогранулематоза с туберкулезом в прошлом было - не редким. Однако своеобразная "саркоидная" реакция - группы клеток Лангханса на фоне Т-клеточного окружения при отсутствии в центре гранулемы некроза, характерного для туберкулеза, снимает предположение о туберкулезе. Отвергнуть туберкулез, сочетающийся с лимфогранулематозом, помогают и отрицательные результаты микробиологических исследований: отсутствие микобактерий в посевах, гистологических и цитологических препаратах диагностического биоптата, исследование антигенов микобактерий и антител к ним, ПЦР.

В редких случаях Т-клеточных опухолей лимфоузлов, несмотря на внешние признаки злокачественности, "деревянная" плотность лимфоузлов, прорастание соседних тканей, демонстративных морфологических признаков атипизма клеток нет ни в гистологическом, ни в цитологическом препарате. В этом случае необходимо определение клональности Т-клеток. При саркоме она будет, а при лимфогранулематозе - нет.

Описываемые ситуации очень редки. Поэтому такие больные должны переводиться в специализированные межрегиональные учреждения, обеспеченные проточной цитофлуориметрией, набором реагентов для подробного иммунофенотипирования, молекулярно-генетическими методами исследования.

Лечение. В настоящее время существует много программ лечения группы опухолей, объединенных понятием лимфогранулематоз. Значительная часть появившихся новых цитостатических средств так или иначе включалась в программы полихимиотерапии лимфогранулематоза. Проводились рандомизированные исследования, которые обычно выявляли либо идентичность результатов сравниваемых комбинаций, либо обнаруживали небольшие различия [2]. Начиная с введения радикальной программы лучевой терапии [11], процент реально выздоровевших, проживших без рецидива бо-

лее 5 лет всегда был близок к 80. Введение эмбихина (новэмбихина, мустаргена) в практику лечения этой опухоли [7], а затем создание полихимиотерапевтической программы MOPP (мустарген, онковин, преднизолон, прокарбазин - натулан) - V. De Vita [16] не изменило принципиально успехи в лечении лимфогранулематоза, хотя, конечно, упростило сам процесс терапии и избавило больных от многих осложнений лучевой терапии. Не следует забывать, что первые программы лучевой терапии проводились на рентгеновских, а не гамма-установках и не на линейных ускорителях. Поэтому облучение сопровождалось, как правило, лучевыми ожогами кожи, лучевым пневмонитом, миокардитом и т.п.

В начале 60-х годов было показано, что одна полихимиотерапия, давая непосредственные результаты, сопоставимые с радикальным облучением, в дальнейшем сопровождается достаточно высоким процентом рецидивов. Этот факт привел к мысли о необходимости комбинации полихимиотерапии и облучения (H. Karlan, 1968 г.) В нашей стране в 70-е годы на кафедре гематологии ЦИУ врачей была пролечена большая группа больных (в основном III и отчасти и IV стадии), которым применялась комбинация полихимиотерапии MOPP и радикального облучения. Непосредственные и ближайшие результаты были блестящими - почти стопроцентный успех. Однако в течение нескольких лет не менее 2% (в США в аналогичной группе - 6%) наших пациентов заболели острым миелобластным или эритробластным лейкозом или другими вторичными опухолями. Мы очень редко регистрировали в качестве вторичных опухолей рак. Тогда было показано, что основную роль в возникновении вторичных опухолей играет комбинация мустаргена и γ -лучей. Если же между курсом химиотерапии и облучением сделать разрыв в месяц, то частота вторичных опухолей резко уменьшается - более чем на порядок. Правда, несколько худшими становятся и результаты.

Как правило программы лечения лимфогранулематоза были ориентированы на стадии болезни, которые отражают ее видимую анатомическую распространенность. Но ведь лимфогранулематоз - гемобластоз, т.е. опухоль из кроветворных элементов, безусловно, способных к переносу и колонизации. Именно поэтому и была предложена радикальная лучевая программа, что никакой уверенности в границах анатомической распространенности опухоли у врача нет. В связи с этим многие годы мы использовали комбинацию полихимиотерапии и последующего (пос-

ле месячного перерыва от конца химиотерапии) радикального облучения в одинаковой степени и для II, и для III стадии, а нередко - и для IV стадии.

В последние годы отмечается снижение объема и доз облучения.

Сейчас мы используем следующие программы лечения.

I и IIAa стадии (без "большого средостения") при классической морфологии лимфогранулематоза лечатся по программе полихимиотерапии ABVD 4-го курса, затем проводится после месячного разрыва облучение верхнего этажа в суммарной дозе 30 Грей.

При стадиях IIBb и большом средостении, 3 стадии с морфологией классического лимфогранулематоза проводится 6 курсов ABVD и после месячного перерыва - облучение верхнего этажа (при II стадии), парааортальных лимфоузлов и селезенки, пахово-подвздошных лимфоузлов в зависимости от их первоначального поражения - в дозе 30 Грей и локально на область резидуальных лимфоузлов до 36-40 Грей (при III стадии).

При II и III стадиях с морфологией, демонстрирующей признаки саркомной трансформации (см. выше), проводится 6 курсов BEACOPP (обычный или усиленный), затем (после перерыва) - лучевая терапия на вовлеченные зоны в суммарной дозе 30 Грей и локально до 36-40 Грей на область остаточного образования в зависимости от его размера.

При IV стадии, наличии "вколоченных" лимфоузлов, синдрома сдавления и других отягощающих признаках проводятся 8 курсов усиленного BEACOPP и лучевая терапия на вовлеченные зоны в суммарной дозе 30 Грей и локально до 36-40 Грей на область остаточного образования в зависимости от его размера.

Здесь надо заметить, что все случаи лимфогранулематоза, где поражен даже один узел, но ниже диафрагмы, в терапевтическом плане относятся нами к программе лечения III стадии.

При IV стадии лимфогранулематоза, в тех ее ситуациях, когда имеют место очевидные органические метастазы, но не прорастание по контакту, как это часто бывает при опухоли в средостении - прорастание опухоли лимфоузлов в легочную ткань, а присутствуют отделенные от основного очага узлы опухоли, лечение носит только полихимиотерапевтический характер без последующего облучения. Проводятся программы усиленной полихимиотерапии. Если же имеет место прорастание опухоли из основного очага без отдаленных метастазов, лечение проводится по программе

для III стадии.

Спорным является вопрос о терапии больных с обнаруженными в трепанате очагами круглоклеточной пролиферации и наличием в них клеток Ходжкина (классические клетки Штернберга в костном мозге редки, равно как редки они и в печени, и в селезенке), но без каких-либо других органических метастазов и без цитопенического синдрома. Формально таких больных надо относить к IV стадии. Не вдаваясь в дискуссию о надежности, особенно с терапевтических позиций, чисто анатомического деления лимфогранулематоза на стадии, мы считаем целесообразным проведение таким больным программы терапии, предназначенной для III стадии. Обнаружение при гистологическом исследовании метастазов в костном мозге в сочетании с цитопеническим синдромом, по-видимому, требует ограничения программы лечения химиотерапией. Впрочем, и в этих случаях, жесткая заранее предопределенная программа неуместна. Например, после химиотерапевтического лечения может сохраниться увеличенной какая-то одна группа узлов. Их следует облучить в дозе 36-40 Грей или удалить.

При выборе той или иной программы лечения, при сравнении эффективности программ существенное значение придавалось стадиям распространенности опухоли и в гораздо меньшей степени - ее морфологической картине. Мы подвергли анализу неудачи в лечении наших больных, которым диагноз лимфогранулематоза был поставлен достаточно опытными морфологами. Отбрали 25 больных, которые либо не ответили на первый же курс лечения, либо дали быстрый рецидив болезни. При тщательном пересмотре гистологических и цитологических препаратов этих больных обнаружили, что среди них нет ни одного случая лимфогранулематоза, отвечающего всем строгим критериям, среди которых обязательным является наличие классических клеток Березовского-Штернберга (А.М. Кременецкая с соавт., 2002 г.). Эти больные демонстрировали случаи гигантоклеточных сарком, описанных выше. Обнаруженный факт заставил нас пересмотреть рекомендации по терапии лимфогранулематоза и ориентироваться в выборе программы не только на распространенность процесса, но и на морфологическую картину, по трактовке которой в нашей клинике патогистолог, цитолог и клиницист должны прийти к общему мнению. Между прочим, не лишне напомнить, что в должностные обязанности гематолога входит владение и цитологической, и гистологической диагностикой опухолей системы крови.

Теперь описанная выше программа лечения

используется нами только в строго доказанных, без признаков саркомной трансформации случаях лимфогранулематоза. Там же, где таковые признаки имеются, или там, где имеет место гигантоклеточный вариант опухоли, мы сразу прибегаем к усиленной терапии (BEACOP-esc.) с последующей лучевой терапией на вовлеченные зоны.

Существенно отягощает прогноз при всех опухолях, но особенно в описываемой саркомной группе, феномен предлеченности - неадекватная, в недостаточных дозах терапия в начале лечения. Она сплошь и рядом делает неэффективными и последующие высокодозные курсы. В основе драмы предлеченности (а с ней приходится сталкиваться очень часто) лежат отбор и запуск в пролиферацию устойчивых субклонов.

Описанные закономерности терапии относятся к группе больных до 50-60 лет без сопутствующих других серьезных заболеваний. В старшей возрастной группе высокодозная терапия опасна. Иногда первый же курс может стать и последним. В этой группе больных, особенно при наличии сопутствующих серьезных заболеваний, в частности, коронарной патологии, сахарного диабета, хронических воспалительных поражений легких, почечной недостаточности (низкий удельный вес мочи, никтурия, креатинин на верхней границе нормы), снижении функции печени приходится либо отказываться от необходимой в конкретном случае высокодозной терапии, проводя терапию первой линии, либо уменьшать дозы цитостатиков. Вообще нет уверенности, что лимфогранулематоз пожилых, который образует на возрастной кривой вторую волну частоты этой опухоли, является той же болезнью, что и лимфогранулематоз молодого возраста. Точно так же, как для ОЛЛ, при всей морфологической однородности болезни, детский вариант представляет собой, безусловно, иную нозологическую форму, нежели у взрослых, лимфогранулематоз двух отдаленных возрастных групп, вероятно, не одно и то же.

Лечение рецидивов лимфогранулематоза должно начинаться с биопсии, а если возможно (одиночный узел или одиночная группа узлов) - с удаления опухоли. Если в рецидиве гистологический и цитологический вариант опухоли не изменился, может быть использована терапия первой линии, но с иным набором цитостатических препаратов. К повторному облучению ранее облученных зон надо прибегать с большой осторожностью во избежание тяжелого лучевого повреждения окружающих тканей. Сказанное не относится к так называемым маргинальным рецидивам, которые возникают по краю облучаемой зоны. Раньше, когда доминиро-

вала лучевая терапия, они встречались чаще.

Обычное расположение опухоли маргинального рецидива - верхняя часть шеи, узелки сосцевидного отростка. В силу технических причин эти зоны оказывались недооблученными, и возникавший в них рецидив по существу был не рецидивом, а продолженным ростом. Поэтому маргинальный рецидив нужно облучать по возможности в полной дозе.

При рецидивах с морфологией саркомной трансформации рекомендуется проведение программы Dеха-ВЕАМ (2-3 курса) с последующей высокодозной терапией и аутотрансплантацией стволовых клеток.

Вопрос о месте проведения терапии лимфогранулематоза: стационар или амбулаторно, решается индивидуально. В целом пребывание больных в гематологическом стационаре представляет для них реальную опасность внутрибольничной инфекции. Химиотерапию по программам первой линии в большинстве случаев можно проводить амбулаторно. Вместе с тем больные должны быть предупреждены, что при первых же признаках озноба, подъема температуры, болей в горле они немедленно должны прибыть в наблюдающий их стационар независимо от времени суток и дней недели. Все оформление такой urgentной госпитализации должно быть проведено заранее. Строго говоря, такие больные должны числиться в стационаре, их история болезни не должна прерываться. Агранулоцитоз является безусловным показанием к госпитализации. Редкие исключения возможны для ситуаций постоянного врачебного контроля на дому. Амбулаторно следует и облучать больных в стандартных ситуациях.

Поскольку лимфогранулематозом чаще болеют молодые люди, именно при этой опухоли возникла проблема сохранения детородной функции, проблема сохранения беременности, во время которой диагностирована опухоль. У мужчин после химиотерапии лимфогранулематоза (особенно - при использовании мустаргена) часто наступала азооспермия, у женщин - аменорея. Для профилактики мужского бесплодия у больных перед началом первого курса забирается сперма для хранения в жидком азоте. Дети, родившиеся в результате использования такой спермы, вполне здоровы.

Для предупреждения утраты функции яични-

ков перед началом первого же курса и на протяжении всего лечения больная получает гормональные препараты, подавляющие овуляцию (Е.В. Игнашина). Если же по ходу терапии возникает необходимость облучения малого таза, то производится операция овариопексии - оперативного выведения яичников из зоны предполагаемого облучения с обязательным фиксированием их расположения танталовыми скобками, позволяющими радиологу ориентироваться в зоне необходимой защиты от облучения. Детородная функция при этом не нарушается.

Наша клиника, в которой описанная тактика была внедрена Мариной Давыдовной Бриллиант около 30 лет назад (1985), располагает большим сроком наблюдения над многочисленным потомством пролеченных больных. Случаев каких-либо отклонений в здоровье детей наших пациентов не было.

Как уже говорилось, сама по себе беременность может ухудшить течение лимфогранулематоза. Было показано, что спустя 2-3 года (по-видимому, лучше - 3 года) беременность не опасна для пациенток, находящихся в полной ремиссии. Если же диагноз лимфогранулематоза установлен у беременной женщины, то лечебная тактика (как и при остром лейкозе - см. Руководство по гематологии, т. 1, 2002) определяется сроком беременности. В первой половине беременности ее целесообразно прервать, так как в это время цитостатические препараты проникают через плаценту. Впрочем, и здесь нужна достаточно гибкая тактика. Нередко женщина настаивает на сохранении беременности. В таком случае при соответствующих условиях - одиночный узел или изолированная группа узлов - можно опухоль оперативно удалить и при неагрессивном течении процесса дожидаться второй половины беременности, когда терапия безопасна для плода. Если опухоль ограничена верхней половиной тела - шея, подмышечная впадина, она может быть облучена, желательно на линейном ускорителе, с надежной экранировкой области таза. Облучение плода, даже в дозах нескольких десятков рад, опасно именно в первые три месяца беременности, когда может оказаться нарушенной миграция пирамидных клеток из подкорковой зоны в кору, и у ребенка может развиваться микроцефалия.

ПРОГРАММЫ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

СНОР

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Циклофосфан	750 мг/м ² в/в	1 сут
Адриамицин	50 мг/м ² в/в	1 сут
Винкристин	1,4 мг/м ² в/в	1 сут
Преднизолон	100 мг в сут. внутрь	1-5 сут
Перерыв с 6-х по 21-е сут включительно		

ProMACE-CytaBOM

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Этопозид	120 мг/м ² в/в	1 сут
Адриамицин	25 мг/м ² в/в	1 сут
Циклофосфан	650 мг/м ² в/в	1 сут
Метотрексат	120 мг/м ² в/в	8 сут
Цитарабин	300 мг/м ² в/в	8 сут
Блеомицин	5 мг/м ² в/в	8 сут
Винкристин	1,4 мг/м ² в/в	8 сут
Преднизолон	60 мг/м ² внутрь	1-14 сут
Лейковорин	100 мг внутрь	9 и 10 сут
Перерыв с 15-х по 28-е сут включительно		

СОРР

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Циклофосфан	650 мг/м ² в/в	1 и 8 сут
Винкристин	1,4 мг/м ² в/в	1 и 8 сут
Прокарбазин	100 мг/м ² внутрь	1-14 сут
Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1-14 сут
Перерыв с 15-х по 28-е сут включительно		

МОРР

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Мустарген	6 мг/м ² в/в	1 и 8 сут
Винкристин	1,4 мг/м ² в/в	1 и 8 сут
Прокарбазин	100 мг/м ² внутрь	1-14 сут
Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1-14 сут
Перерыв 15-х по 28 сут включительно		

ABVD

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Адриамицин	25 мг/м ² в/в	1 и 14 сут
Винкристин	6 мг/м ² в/в	1 и 14 сут
Прокарбазин	375 мг/м ² в/в	1 и 14 сут
Доксорубин	10 мг/м ² в/в	1 и 14 сут
Перерыв с 15-х по 28-е сут включительно		

BEACOPP (базовый)

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Циклофосфан	650 мг/м ² в/в	1 сут
Адриамицин	25 мг/м ² в/в	1 сут
Этопозид	100 мг/м ² в/в	1-3 сут
Прокарбазин	100 мг/м ² внутрь	1-7 сут
Винкристин	2 мг в/в	8 сут
Блеомицин	10 мг/м ² в/в	8 сут
Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1-14 сут

Перерыв с 15-х по 21-е сут включительно

Деха-BEAM

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Кармустин (BCNU)	60 мг/м ² в/в	2 сут
Мелфалан	20 мг/м ² в/в	3 сут
Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сут в/в	4-7 сут
Этопозид	250 мг/м ² в/в	4-7 сут
Дексаметазон	8 мг 3 раза в сут внутрь	1-10 сут
Г-КСФ	10 мкг/кг п/к	с 9 сут и до выхода из агранулоцитоза

Перерыв с 11-х по 28-е сут включительно

DHAP

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Цитарабин	2000 мг/м ² в/в	2 сут
Цисплатин	100 мг/м ² в/в	1 сут
Дексаметазон	40 мг/м ² внутрь	1-4 сут

Перерыв с 6-х по 21-е сут включительно

ESHAP

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Цисплатин	25 мг/м ² в/в	1-4 сут
Этопозид	40 мг/м ² в/в	1-4 сут
Солюмедрол	500 мг/м ² в/в	1-5 сут
Цитарабин	2000 мг/м ² в/в	5 сут

Перерыв с 6-х по 21-е сут включительно

M2

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Циклофосфан	600 мг/м ² в/в	1 сут
Винкристин	2 мг/м ² в/в	1 сут
Ломустин (CCNU)	50 мг/м ² внутрь	1 сут
Мелфалан	5 мг/м ² внутрь	1-7 сут
Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1-7 сут

Перерыв с 8-х по 28-е сут включительно

Hyper-CVAD
Курсы 1, 3, 5, 7

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Циклофосфан*	300мг/м ² 2 раза в сут	1-3 сут
Месна**	6500 мг в течение 72 ч инфузوماتом	
Винкристин	2 мг/м ²	4 и 11 сут
Адриамицин	50 мг/м ²	4 сут
Дексаметазон	40 мг	1-4 и 11-14 сут

Курсы 2, 4, 6, 8 (в отсутствие цитопении курсы 2, 4, 6 и 8 начинаются сразу после завершения курсов 1, 3, 5, 7; если есть цитопения, то введение Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг п/к начинают с первого дня перерыва после 1, 3, 5, 7 курсов, Г-КСФ вводится до выхода из агранулоцитоза)

Метотрексат***	1 г/м ²	1 сут
Цитарабин	3 г/м ² 2 раза в сут	2 и 3 сут
Лейковорин	15 мг/м ² в/в через 12, 18 и 24 ч после завершения инфузии метотрексата	

*Продолжительность инфузии каждой дозы - 3 ч
**Введение месны начинают одновременно с инфузией циклофосфана и завершают через 6 ч после ее окончания.
***Метотрексат вводится инфузوماتом в течение 24 ч

Программа BFM-90

I. Вариант для больных с резецированными одиночными очагами опухолевого поражения (исходно I-II стадия по классификации Энн-Арбор)

Предфаза → Блок А → Блок В → Блок А

II. Вариант для больных с одиночными нерезецированными очагами опухолевого поражения (II стадия по классификации Энн-Арбор) и поражением органов лимфатической системы по обе стороны диафрагмы (III стадия по классификации Энн-Арбор)

Предфаза → БлокА → Блок В → БлокА → БлокВ → БлокА → Блок В

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Предфаза		
Циклофосфан	200 мг/м ² в/в	1-5 сут
Дексаметазон	5 мг/м ² внутрь	1-2 сут
	10 мг/м ² внутрь	3-5 сут
Блок А		
Дексаметазон	10 мг/м ² внутрь	1-5 сут
Ифосфамид	800 мг/м ² в/в	1-5 сут
Метотрексат*	500 мг/м ² в/в	1 сут
Цитарабин	150 мг/м ² в/в 2 раза в сутки	4,5 сут
Этопозид	100 мг/м ² в/в	4,5 сут
Лейковорин	12 мг/м ² в/в 2 раза (через 48 и 54 ч после начала инфузии метотрексата)	
Блок В		
Дексаметазон	10 мг/м ² внутрь	1-5 сут
Циклофосфан	200 мг/м ² в/в	1-5 сут
Адриамицин	25 мг/м ² в/в	4-5 сут
Метотрексат*	500 мг/м ² в/в	1 сут
Лейковорин	12 мг/м ² в/в дважды (через 48 и 54 ч от начала инфузии метотрексата)	

*Первые 10% дозы вводятся в течение 30 мин, остальная доза вводится инфузوماتом в течение 23,5 ч.

III. Вариант для больных с множественными очагами опухоли в органах лимфатической системы и очагами экстра nodального поражения (IV стадия по классификации Энн-Арбор)

Предфаза → Блок АА → Блок ВВ → Блок СС → Блок АА → Блок ВВ → Блок СС

Препарат	Дозировка и способ введения	Режим введения
Предфаза		
Циклофосфан	200 мг/м ² в/в	1-5 сут
Дексаметазон	5 мг/м ² внутрь	1-2 сут
	10 мг/м ² внутрь	3-5 сут
Блок АА		
Дексаметазон	10 мг/м ² внутрь	1-5 сут
Ифосфамид	800 мг/м ² в/в	1-5 сут
Метотрексат*	5 г/м ² в/в	1 сут
Цитарабин	150 мг/м ² в/в 2 раза в сут	4, 5 сут
Винкристин**	1,5 мг/м ² в/в	1 сут
Этопозид	100 мг/м ² в/в	4, 5 сут
Блок ВВ		
Дексаметазон	10 мг/м ² внутрь	1-5 сут
Циклофосфан	200 мг/м ² в/в	1-5 сут
Адриамицин	25 мг/м ² в/в	4, 5 сут
Винкристин**	1,5 мг в/в	1 сут
Метотрексат*	5 г/м ² в/в	1 сут
Лейковорин	30 мг/м ² в/в 1 раз через 42 ч и по 15 мг/м ² 2 раза через 48 и 54 ч от начала инфузии метотрексата	
Блок СС		
Дексаметазон	20 мг/м ² внутрь	1-5 сут
Виндезин	3 мг/м ² в/в	1 сут
Цитарабин	2 г/м ² в/в 2 раза в сут	1-2 сут
Этопозид	150 мг/м ² в/в	3-5 сут

*Первые 10% дозы вводятся в течение 30 мин, остальная доза вводится инфузomатом в течение 23,5 ч.

**Максимальная доза винкристина составляет 2 мг.

Примечания

В отсутствие нейтропении в первый день предфазы и первый день каждого из блоков проводится люмбальная пункция с интратекальным введением 15 мг метотрексата, 30 мг преднизолона и 30 мг цитарабина.

Интервал времени между предфазой и первым блоком (промежуток времени между первым днем предфазы и первым днем первого блока) составляет 1 неделю.

Второй и третий по счету блоки начинают при содержании тромбоцитов >50 000 мкл⁻¹ и гранулоцитов >200 мкл⁻¹ (при условии начавшегося выхода из нейтропении, т.е. тогда, когда пик нейтропении уже пройден). Четвертый, пятый и шестой по счету блоки начинают при содержании тромбоцитов > 50 000 мкл⁻¹ и гранулоцитов > 500 мкл⁻¹. Минимальный интервал между блоками (промежуток времени между первыми днями двух соседних блоков) составляет 2 недели.

При проведении блоков АА и ВВ, в которых доза метотрексата составляет 5 г/м², необходимо контролировать концентрацию препарата в сыворотке крови. Забор крови для измерения концентрации метотрексата производят через 24, 36, 42 и 48 ч после начала его инфузии. Концентрация метотрексата через 24 ч должна составлять ≤150 μМ, через 36 ч ≤3 μМ, через 42 ч ≤1 μМ, а через 48 ч ≤0,4 μМ. Если концентрация метотрексата через 42 или 48 ч превышает указанные значения, то измерение концентрации препарата и введение лейковорина осуществляются через каждые 6 ч до тех пор, пока его концентрация не снизится ниже уровня 0,25 μМ. Если концентрация метотрексата составляет 1-2 μМ, доза лейковорина повышается до 30 мг/м²; если 2-3 μМ, доза лейковорина повышается до 45 мг/м²; если 3-4 μМ, доза лейковорина повышается до 60 мг/м²; если 4-5 μМ, доза лейковорина повышается до 75 мг/м². В случаях, когда концентрация метотрексата в сыворотке крови превышает 5 μМ, дозу лейковорина рассчитывают по формуле: лейковорин [мг]=концентрация метотрексата [μМ] × масса тела [кг]. При введении высоких доз лейковорина необходимо следить за содержанием кальция в сыворотке крови.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ (иммуноглобулинсекретирующие лимфомы)

Выделение парапротеинемических гемобластозов в отдельную группу В-клеточных лимфом связано не только со способностью этих опухолей секретировать моноклональные Ig или их фрагменты, легко выявляемые современными методами электрофореза и иммунохимического анализа Ig, но и с клиническими особенностями этих форм - так называемым синдромом белковой патологии (нефропатия, амилоидоз, полинейропатия, гипервязкость, нарушения гемостаза, гуморальный иммунодефицит и т.д.), которые нередко определяют судьбу пациентов при относительно небольшой массе опухоли.

Кроме того, моноклональная секреция Ig прямо отражает объем пролиферирующего моноклона; ее динамический контроль позволяет судить о цитокинетике опухоли и эффекте противоопухолевой терапии, качественных изменениях клеток в процессе опухолевой прогрессии.

Исходная разнокачественность субстрата малигнизации (около 20х10⁶ клонов В-лимфоцитов), "остановка дифференцировки" на разных уровнях, непредсказуемые изменения морфологии, а также секреции клеток к моменту распознавания опухоли создают определенные трудности при классификации парапротеинемических гемобластозов, чем объясняется различная интерпретация при анализе различных форм.

Разделение на нозологические формы в пределах группы парапротеинемических гемобластозов основывается не только на морфологических данных, но и учитывает иммунохимическую характеристику секретируемой опухолью Ig. Иммуноглобулинсекретирующие лимфомы разделяют на следующие группы:

- Множественная миелома (ММ) (генерализованная плазмочитома, миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера).
- Солитарные плазмочитомы (СП) (костные и внекостные).
- Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ).
- Лимфомы с моноклональной секрецией Ig.
- Болезни тяжелых цепей Ig (БТЦ).
- Трудноклассифицируемые Ig-секретирующие опухоли.

Двойной подход к классификации с преимущественным использованием в одних случаях морфологического, а в других иммунохимического критерия, приводит к номенклатурным затруднениям. Так, группа миеломы выделяется по преимущественно плазмоклеточному субстрату опухоли, характеристика секретируемого Ig (который вооб-

ще может отсутствовать) является дополнительным признаком. В то же время БТЦ диагностируют исключительно по опухолевой продукции моноклональных фрагментов Ig. МВ характеризуется выраженным разнообразием морфологических вариантов, в основе ее нозологической самостоятельности положен симптом моноклональной макроглобулинемии. Опухоли, секретирующие только свободные легкие цепи Ig, которые принято называть миеломой Бенс-Джонса (BJ), отнюдь не всегда являются плазмочитомами, а могут быть различными морфологическими вариантами лимфом.

Отсутствие строгого соответствия морфологии опухоли и качества секретируемого Ig, наличие парапротеинемических гемобластозов с секрецией двух различных изотипов или необычных фрагментов Ig оправдывают выделение трудноклассифицируемых форм, которые принято определять по морфологическому субстрату и локализации с указанием точных качественных и количественных характеристик секретируемых Ig.

Множественная миелома

ММ - самая частая опухоль из группы Ig-секретирующих лимфом, она составляет 10-15% гематологических опухолей человека, превосходит по частоте такие распространенные нозологические формы, как ХМЛ, ХЛЛ, ЛГР, ОЛ. Заболеваемость ММ неуклонно увеличивается во всем мире, этот рост является абсолютным и лишь частично связан с успехами диагностики и увеличением продолжительности жизни [45, 48, 68].

Частота ММ в странах Европы колеблется от 3 до 5 на 100 000 населения в год, в Америке - 3-4 для белых и более 10 - для выходцев из Африки, в странах Азии она значительно меньше: около 1 на 100 000 в год, в разных регионах России, судя по косвенным данным за последние 10 лет, ММ встречается с такой же частотой как в Европе. Смертность от ММ составляет 18% от всех гематологических опухолей. Мужчины и женщины болеют, примерно, с одинаковой частотой [45, 48, 68].

Максимум заболеваемости приходится на 5-7-е десятилетия жизни, только 3% заболевших моложе 40 лет. В литературе описаны экзистенциальные наблюдения молодых людей в возрасте от 17 до 26 лет. Достоверных сообщений о ММ у детей нет.

Причины развития ММ у человека и учащения этого заболевания в последние десятилетия остаются неясными. Обсуждаются ряд факторов:

генетическая предрасположенность, связанная скорее всего с дефектами Т-клеточной супрессорной функции, влияние хронической антигенной стимуляции, радиационные и химические воздействия и вирусные повреждения генома.

Плазмоцитома возникает спонтанно и легко индуцируется у мышей. Опухоль перевивается имбредным животным, хорошо растет в культуре, из которой ее легко перевить животному вновь. Основные исследования по выяснению этиологии и патогенеза заболевания в настоящее время выполняются на чистых линиях мышей. Генетическая предрасположенность к индукции и спонтанному возникновению плазмоцитомы доказывается разной чувствительностью различных имбредных линий мышей и их гибридов.

Расовые различия частоты миеломы у людей, отдельные описания семейных случаев болезни принято расценивать как доказательства известной генетической предрасположенности к заболеванию.

В пользу предположения об индуцирующем влиянии хронической антигенной стимуляции в развитии ММ свидетельствует ряд экспериментальных и клинических фактов, суммированных в монографии Н.Е. Андреевой, Е.В. Чернохвостовой [2].

Серьезных аргументов в пользу индуцирующего влияния лучевого воздействия на развитие ММ нет. Этиологическая роль вирусов не доказана.

Методом радиоактивной метки в культурах мышиных и человеческих плазмочитом было показано, что опухоль состоит из пролиферативного и созревающего пула. В пролиферативной части была выделена стволовая самоподдерживающаяся популяция - стволовые клетки опухоли, способные образовывать колонии при трансплантации облученным реципиентам и в культуре. Проллиферирующий пул опухоли состоит в основном из клеток лимфоцитарной структуры.

Кроме того, многочисленными исследованиями показано, что в крови и костном мозге больных ММ обнаруживается опухолевый клон лимфоцитов с поверхностными Ig (slg), идентичными по идиотипу секретируемому моноклональному Ig. Клоногенные В-лимфоциты с уникальной реанжировкой VDJ-гена тяжелой (H) цепи Ig обнаруживаются и в костном мозге, и в циркуляции больных ММ, их изотип отличается от секретируемого моноклонального Ig по константному (C) региону H-цепей - это обычно μ -цепи, но принадлежность к опухолевому моноклону доказана идентичностью идиотипа вариабельного (V) региона. Клетки-предшественницы ММ методом PCR постоянно определяются в популяции CD34-стволовых кле-

ток кроветворения, получаемых при заборе из периферической крови для аутологичной трансплантации. Следовательно, плазмочиточный пул ММ представляет собой конечный этап дифференцировки клеток моноклона, ранние стадии которого находятся на уровне пре-В- или про-В-лимфоцитов, если не самой стволовой клетки кроветворения. Все сказанное убедительно свидетельствует, что при ММ объектом опухолевой трансформации является клетка-предшественница В-лимфоцитов и что будучи опухолевой она способна дифференцироваться до конечного этапа - плазмочита, секретирующего моноклональный Ig. Таким образом, патогенез ММ представляется аналогичным патогенезу ХМЛ.

Современные представления о развитии В-лимфоцитов и этапах их дифференцировки (см. Руководство по гематологии, т. 1, 2002) вызвали на наш взгляд пока недостаточно обоснованное предположение о том, что мишенью онкологической трансформации при ММ является поздняя стадия В-лимфоцита - клетки, проделавшей этапы антигензависимой дифференцировки, переключения изотипов H-цепей Ig и гипермутаций V-региона. Основным аргументом этого допущения таков: плазматические клетки при ММ секретируют Ig G, D, A, E - продукты, характерные для вторичного иммунного ответа, следовательно, прежде чем превратиться в опухолевые, они нормально проконтактировали с антигеном и переключили изотип H-цепи и несколько изменили V-район Ig в результате гипермутации.

Возникший в результате вопрос об уровне трансформации В-лимфоцита в опухолевый предшественник миеломы сегодня практического значения не имеет, однако радикальное излечение ММ без элиминации стволового пула опухоли или его надежного сдерживания невозможно. К сожалению, все приемы интенсивной терапии ММ, включая высокодозные миелоаблативные программы и тотальное облучение с последующей алло- или ауто ТКМ, не могут привести к полной ликвидации стволовых миеломных клеток, даже так называемые "молекулярные" ремиссии, когда методом ПЦР не обнаруживаются VDJ-положительные клетки опухолевого моноклона, все же расцениваются как ремиссия, а не излечение, так как неизбежен рецидив.

Частота мутаций клеток плазмочитомы на 3-5 порядков выше частоты мутаций микробов и нормальных клеток животных.

Изучение типов и частоты мутаций позволило выявить определенные закономерности их появления. С наибольшей частотой (1:1000) возникают мутанты, секретирующие легкие (L) цепи Ig без

Н-цепей (миелома BJ). С несколько меньшей частотой продуценты L-цепей превращаются в не-секретирующие клетки и далее - в непродуцирующие элементы опухоли. Среди клеток-мутантов возможно появление продуцентов с измененным V-районом; частота таких мутаций составляет 0,1-1%. Применение цитостатических средств увеличивает число мутантов. Так, мелфалан не только повышает частоту появления продуцентов L-цепей, но и изменяет структуру Н-цепей (аминокислотные делеции) у 30-40 % мутантных клонов.

Не останавливаясь на цитокинетике ММ, детали которой подробно изложены в предыдущем издании руководства [1] и в нашей монографии [2], кратко суммируем основные исследования последнего десятилетия по биологии ММ, которые перспективны в отношении терапии.

Цитогенетические аномалии [41, 69, 76, 81]. Использование стандартных методов цитогенетического анализа при ММ всегда было затруднено из-за низкой митотической активности клеток ММ и их небольшого содержания в костном мозге на ранних стадиях. Количественные и структурные аномалии хромосом удавалось обнаруживать менее, чем у 20 % в начальных и у 50-60 % больных в далеко зашедших, как правило, терминальных стадиях, когда интерпретация результатов удавалась с трудом, так как большинство метафаз могло регистрироваться не в опухолевых, а в нормальных клетках. Использование метода FISH с флюоресцентным окрашиванием цитоплазматических (с) Ig (cIg FISH или FICTION) позволяет проводить цитогенетический анализ в неделящихся клетках опухолевого моноклона. Аномалии кариотипа этими методами обнаруживаются в 89 % случаев у нелеченных больных ММ. Специфические изменения кариотипа при ММ чаще всего выражаются в транслокациях (t)14q 32 (switch - регион Н-цепи Ig), аномалиях 11q, моносомии 13 или делеции 13q, перестройке 11q13, транслокациях (t)11;14 и q13;q32, делеции 17p.

Нестабильность генома выражается также в высокой частоте количественных аномалий кариотипа: гипо- и гиперпloidии. Нормальный кариотип представляется редким даже на ранних стадиях у нелеченных пациентов (около 10 % случаев). Многочисленными исследованиями установлено, что определенные цитогенетические изменения имеют большое прогностическое значение и определяют выживаемость и ответ на лечение при ММ. Самый неблагоприятный прогностический кариотип - моносомия 13, del 13q, перестройка 11q13; без определения этих аномалий современные подходы к лечению ММ невозможны. Необходимо также учитывать наличие del 17p (мута-

ция p53 - антионкогена), t(11;14), t(4;14), нередко встречающихся при ММ. Множественные количественные и структурные аномалии у одного больного характеризуют появление субклонов и предвещают плохой прогноз; гиперпloidия прогностически лучше, чем гипопloidный кариотип.

Изменения кариотипа сопровождаются активацией или агрессией онкогенов и антионкогенов. Известно, что в патогенезе ММ участвуют онкогены bcl-1, bcl-2, gas, c-myc, антионкоген p53; перестройка 11q13 приводит к продукции циклина D1 - активатора клеточного деления. Предполагается, что в 13-й хромосоме находятся антионкогены, определяющие пролиферирующую активность и чувствительность к терапии ММ.

Регуляция скорости роста ММ осуществляется рядом IL, секретируемых в основном стромальными клетками костного мозга и отчасти аутокринно самими миеломными клетками [17, 53, 62, 84], а также биологическими системами противоопухолевых механизмов хозяина иммунной природы.

IL-6 - основной стимулятор роста и дифференцировки миеломных клеток и клеток предшественниц опухолевого моноклона. Кроме того, IL-6 активирует ряд клеток внекостномозгового происхождения, в частности, синтез белков острой фазы гепатоцитами. Сегодня для оценки активности IL-6 определяют уровень С-реактивного белка (СРБ). IL-6 секретируется главным образом стромальными клетками костного мозга и отчасти плазматическими клетками. Высокий уровень IL-6 в сыворотке и большое число рецепторов к IL-6 на поверхности плазматических клеток выявляются при агрессивном течении ММ и прогрессировании болезни. Показано, что введение моноклональных антител к IL-6 и к рецептору IL-6 не только ингибирует плазмноклеточную пролиферацию миеломных клеток *in vitro*, но и дает противоопухолевый эффект у больных ММ.

Некоторые другие цитокины, такие, как ГМ-КСФ, IL-1, IL-3, IL-5, также стимулируют пролиферацию плазматических клеток при ММ. ГМ-КСФ и IL-1 усиливают эффект IL-6, а IL-3 и IL-5 стимулируют продукцию миеломными клетками рецепторов к IL-6.

IL-1 β синтезируется миеломными клетками и не определяется в норме. Этот интерлейкин играет главную роль в процессах молекулярной адгезии [61, 84], стимулируя паракринную продукцию молекул межклеточной (ICAM), эндотелиально-лейкоцитарной (ELAM), васкулярно-клеточной (VCAM) адгезии; активирует остеокласты и продукцию IL-6. IL-1 β обеспечивает диссеминацию клеток ММ, их контакт с клетками стромы и сосуда; он входит как основной компонент в состав

остеокластактивирующего фактора (ОАФ), состоящего из IL-1 β , TNF β , TNF α , металлопротеиназ 1, 2, 9; паратиреоидоподобного протеина и макрофагального 1 α -белка.

Другая группа цитокинов ингибирует рост миеломных клеток. Наиболее мощным ингибитором роста плазматических клеток *in vitro* является INF γ . IL-4 также замедляет пролиферацию миеломных клеток *in vivo*. На ранних стадиях заболевания определяется высокая концентрация IL-2. Этот цитокин стимулирует цитотоксические Т-лимфоциты к уничтожению миеломных клеток. Антипролиферативная активность INF α сомнительна; возможно, он действует при остаточной массе опухоли в фазе плато ММ.

В последние годы большое значение в патогенезе ММ придается опухолевому ангиогенезу [25, 49, 72]. Миеломные клетки синтезируют не менее 6 васкулярно-эндотелиальных факторов роста (VEGF); металлопротеиназы (МР), которые, взаимодействуя с рецепторами на клетках стромы, стимулируют секрецию IL-6 и TNF α . Основным фактором роста фибробластов (basic FGF), МР, VEGF синергично взаимодействуют с тучными клетками, макрофагами и фибробластами: усиливают пролиферацию сосудов опухоли. Стимулирующие ангиогенез интерлейкины, кроме прямого действия на сосуды ММ, блокируют апоптоз и стимулируют рост опухоли.

Иммунофенотип миеломных клеток [11, 61]. Дифференцировка В-клеточной линии лимфоцитов в плазматические клетки связана с приобретением или потерей поверхностных маркеров. Фенотип нормальных плазматических клеток установлен недостаточно точно из-за малого количества их в образцах нормального костного мозга. Фенотип плазматических клеток имеет две особенности. Первая особенность заключается в том, что в процессе трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки теряется большинство В-специфических маркеров. Второй особенностью является приобретение в процессе трансформации большого количества адгезивных структур.

Наиболее важными маркерами, по которым опухолевые миеломные клетки, вероятно, можно отличить от нормальных плазматических клеток костного мозга, являются экспрессия CD138 (синдекан-1) в комбинации с высокой экспрессией CD38 и отсутствием экспрессии CD19.

Наличие высокой экспрессии CD138 на плазматических клетках костного мозга является чувствительным и специфичным маркером при ММ. CD138 также экспрессируется плазматическими клетками, циркулирующими в крови, и другими экстрамедуллярными плазматическими клетками,

но уровень его экспрессии при этом значительно ниже, чем в клетках костного мозга.

CD38 - наиболее характерный поверхностный маркер как миеломных, так и нормальных плазматических клеток. CD38 относится к группе энзимов, участвующих во внутриклеточном обмене кальция.

В большинстве случаев миеломные клетки имеют высокую экспрессию CD56 (N-CAM), в то время как нормальным плазматическим клеткам экспрессия этого маркера не свойственна. Предполагают, что CD56 включается в процессы адгезии и имеет отношение к остеолизу. У больных с ММ при наличии крупных остеолитических поражений не отмечено экспрессии миеломными клетками этого антигена. Потеря CD56 ассоциируется с более агрессивным течением и тенденцией к диссеминации плазматических клеток в периферической крови. CD56 полностью отсутствует на миеломных клетках больных плазматическим лейкозом как в костном мозге, так и в периферической крови.

CD28 - универсальный маркер для выявления прогрессирования при парапротеинемических гемобластозах. Экспрессия его нарастает при прогрессировании заболевания, а также при рецидивах; наиболее высокий уровень CD28 отмечается при экстрамедуллярных рецидивах. Экспрессия этого маркера может иметь прогностическое значение.

Таким образом, при ММ в костном мозге можно выделить два варианта миеломных клеток, различающихся по уровню экспрессии CD56: первый - с иммунофенотипом CD138 +++, CD38 +++, CD19-, слабой экспрессией CD40 и высокой экспрессией CD56+++; второй - с тем же фенотипом по CD138, CD38, CD19, CD40, но слабой экспрессией CD56+. В процессе прогрессирования болезни экспрессия CD28 нарастает. Экстрамедуллярные миеломные клетки имеют несколько иной фенотип: CD138 +++, CD 38 +++, CD19-, CD28+ со слабой экспрессией CD56. Фенотип плазматического лейкоза: CD20(+++), CD56(-), CD28 (++)

Интересны работы, посвященные **специфической иммунологической регуляции роста ММ** [6, 34, 47]. Давно известно, что опухолевоспецифические антигены ММ (как впрочем и других В-клеточных опухолей) представлены индивидуальными идиотипами поверхностных и цитоплазматических Ig. Эксперименты с перевиваемыми плазмоцитомами доказали, что рост и дифференцировка опухолевых клеток регулируются специфическими для данного В-клона хелперными и супрессорными медиаторами, секретируемыми клетками хозяина. От иммуногенности плазмоци-

томы зависит скорость ее развития (обратная зависимость). Рост перевиваемой опухоли у животных можно ускорить или замедлить, если стимулировать у сингенных реципиентов специфический иммунный ответ на антиген, против которого направлен моноклональный белок миеломы (у мышей антителная активность миеломных белков регистрируется в 5% случаев), или блокировать его искусственной гипериммунизацией тем же антигеном. Следовательно, от взаимодействия антиидиотипспецифических Т-4 и Т-8 зависит судьба опухоли.

Идиотип-(ID)-специфические Т-лимфоциты определяют современными методами у большинства больных на ранних стадиях ММ, при тлеющих формах и моноклональной Ig-патии неопределенного значения (MGUS). Среднее количество id-специфических Т-лимфоцитов составляет 1:5000 мононуклеаров крови. Клеточный иммунитет, направленный на подавление роста опухоли (IL-2 и INF γ -секретирующие клетки), существенно выше при I стадии ММ и MGUS, чем при высокой опухолевой массе (II-III стадии ММ). Иммуногенность мышиных и человеческих плазмочитом, как и других В-клеточных опухолей, - свойство непостоянное. Чем больше опухолевая масса и чем выше количество секретируемого ею моноклонального белка, тем ниже иммуногенность. По мере роста опухоли развивается специфическая толерантность к ней, количество антиидиотипических Т-4 и Т-8 снижается, исчезает механизм сдерживания, ММ прогрессирует. С этих позиций становятся понятными загадочные феномены - существование MGUS, тлеющих форм заболевания, длительных неподдерживаемых ремиссий под влиянием успешной цитостатической терапии (фаза терапевтического плато). Резидуальная опухоль распознается и контролируется собственными или аллогенными антиидиотипическими популяциями Т-4 и Т-8.

Задачами иммунотерапии при ММ являются активация противоопухолевой активности Т-лимфоцитов хозяина и повышение иммуногенности ММ [74]. Для этой цели используют интерлейкины (IL-2, INF α и INF γ) и различные приемы вакцинации id-содержащими вакцинами, иммуногенность которых усиливается комбинацией с гемоцианином, слиянием с дендритными клетками; пытаются в качестве вакцин использовать облученные аденовирус-инфицированные клетки ММ, гибриды миеломных и дендритных клеток и специально сконструированные ДНК-вакцины, способные включаться как плазмиды в геном нормальных клеток и индуцировать специфический Т-клеточный иммунитет против ММ. Вакцинацией аллоген-

ных доноров можно добиться получения иммунокомпетентных антиидиотипических Т-лимфоцитов, которые используются для адаптивной иммунотерапии после аллотрансплантации [47, 54, 60, 64, 79].

Классификация и стадирование ММ. ММ отличается крайним разнообразием форм и вариантов, каждый из которых имеет свои клинические проявления и требует особых терапевтических подходов. Клинико-анатомическая классификация, основанная на данных рентгенологического, МРТ- и КТ-исследования скелета, морфологическом анализе пунктатов и трепанатов костей, позволяет выделить следующие формы ММ:

- диффузно-очаговая - около 60% наблюдений,
- диффузная - 24%,
- множественно-очаговая - 15%,
- склерозирующая < 1%,
- преимущественно висцеральная < 0,5%.

Иммунохимические исследования моноклональной секреции Ig сыворотки и мочи определяют иммунохимический вариант ММ (табл. 4).

В зависимости от величины опухолевой массы в момент исследования выделяют три стадии ММ (табл. 5).

Дополнительный признак для всех стадий, определяющий подстадию: нормальная почечная функция (креатинин сыворотки менее 0,18 ммоль/л) - А (IA, IIA, IIIA), почечная недостаточность (уровень креатинина больше 0,18 ммоль/л) - Б (IB, IIB, IIIB). Стадирование ММ по B. Durie и S. Salmon оправдывает себя и является общепризнанным. Попытки детализации и внесения дополнительных признаков (количество клеток в пунктате костного мозга, цитогенетические аномалии, уровни β_2 -м, альбумина, синдикана сыворотки крови) широкого распространения не получили.

Практически важным является определение **фаз заболевания**: хронической (развернутой) и острой (терминальной). Последняя характеризуется рефрактерностью к ранее эффективной терапии (вторичная резистентность), нарастающей миелодепрессией, прорастанием опухоли в мягкие ткани, внекостномозговыми метастазами, развитием плазмоклеточной лейкемии, иногда периферическим эритрокарицитозом или миелемией. Продукция моноклональных Ig нередко снижается при явном нарастании опухолевой массы. В ряде случаев в терминальной фазе впервые регистрируется протеинурия ВJ. Обычно страдает общее состояние больных, развиваются слабость, потливость, лихорадка без доказуемых очагов инфекции, потеря массы тела.

Анамнез больных, динамическое наблюдение и повторное исследование в течение нескольких

Таблица 4

Иммунохимические варианты ММ

Название варианта	Рlg сыворотки	Рlg мочи (белок Бенс-Джонса)	Частота, %
G-миелома	Gκ Gλ Gκ или Gλ	κ λ Нет	55-65
A-миелома	Aκ Aλ Aκ или Aλ	κ λ Нет	20-25
D-миелома	Dκ Dκ или Dλ	κ λ Нет	2-5
E-миелома	Eλ Eκ или Eλ	κ λ Нет	?
Миелома Бенс-Джонса (болезнь легких цепей)	Нет Нет	κ λ	12-20
Несекретирующая миелома	Нет	Нет	1-4
Диклональные миеломы	Разные соотношения 2 и более Рlg	κ или λ	1-2
M-миелома	Mκ Mλ Mκ или Mλ	κ λ Нет	0,5

месяцев (до года) позволяют сориентироваться в степени "агрессивности" ММ. Различают:

- "тлеющую" ММ без признаков прогрессирования в течение многих месяцев (лет);
- медленно прогрессирующую;
- быстро прогрессирующую;
- "агрессивную", в том числе ММ-саркому и острый плазмобластный лейкоз.

Тлеющая (smoldering) миелома (SMM) и ранние стадии (I и II) медленно прогрессирующих форм по существу являются бессимптомными, их проявления часто принимают за MGUS и противопоставляют активной ("симптомной") ММ.

Клиническая симптоматика ММ. В хронической стадии опухоль обычно не выходит за пределы костного мозга и не прорастает кортикальный слой кости, признаки миелодепрессии отсутствуют или выражены умеренно, общие симптомы (лихорадка, потливость, истощение) нехарактерны, стандартная моноклониотерапия МР или СР эффективна у 70% больных, исключение составляют очень редкие наблюдения с псевдосептической картиной болезни [70]; как правило это ММ с грубыми изменениями кариотипа.

В терминальной стадии быстро нарастает разрушение костей с прорастанием опухоли в мяг-

кие ткани, появляются метастазы во внутренние органы и в мозговые оболочки, меняется морфология клеточного субстрата (саркоматизация), иногда миелома лейкокемизируется, падают показатели красной крови, появляются периферический эритроцитоз, миелемия или гранулоцитопения, тромбоцитопения. Общее состояние больных ухудшается, они худеют, появляется потливость, лихорадка без определенных очагов инфекции, не поддающаяся антибактериальной терапии. Изменяется скорость секреции моноклональных Ig, регистрируются указанные выше их качественные изменения. В этой стадии моноклониотерапевтические программы обычно неэффективны. Замена препарата или применение полихимиотерапевтических схем дает короткий или неполный эффект.

У ряда больных, особенно при ранней диагностике, наблюдается практически не прогрессирующая, так называемая вялотекущая форма (стадия) болезни - SMM, при которой без лечения на протяжении многих месяцев (до 10 лет, по нашим данным) не отмечается никаких признаков роста и прогрессии опухоли.

Диаметрально противоположную группу составляют больные с быстро прогрессирующими

Таблица 5
Стадии ММ (B.G.M. Durie, S.E. Salmon, 1975) [39]

Стадии	Критерии	Опухолевая масса*, кг/м ²
I	Совокупность следующих признаков: • уровень Hb > 100 г/л • нормальный уровень Са в сыворотке • отсутствие остеолитического или солитарного костного очага • низкий уровень М-компонента: Ig G < 50 г/л Ig A < 30 г/л белок ВJ в моче < 4 г/24 ч	До 0,6 (низкая)
II	Показатели средние между I и II стадиями	0,6-1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: • уровень Hb < 85 г/л • уровень Са сыворотки выше нормы • выраженный остеодеструктивный процесс • высокий уровень М-компонента: Ig G > 70 г/л Ig A > 50 г/л белок ВJ в моче > 12 г/24 ч	Более 1,2 (высокая)

Примечание. А - креатинин сыворотки нормален; В - креатинин сыворотки повышен; *10¹² - клеток опухоли приблизительно составляют 1 кг.

опухолями, обычно имеющими морфологические черты низкодифференцированной миеломы-саркомы, нередко с лейкомизацией. Иногда невозможно дифференцировать подобные случаи с острым плазмобластным лейкозом. Неясно, представляют ли они особую форму опухоли или это заболевание в терминальной стадии.

Картина крови. У всех больных по мере прогрессирования болезни развивается анемия (обычно нормохромная). Прямой зависимости между тяжестью анемии и величиной костных поражений нет. РОЭ увеличена не более, чем у 70% больных. Миелома Бенс-Джонса, варианты с низкой сывороточной секрецией моноклонального Ig протекают с нормальной РОЭ. Реже РОЭ замедлена из-за присутствия криоглобулинов.

В картине белой крови характерных изменений нет, иногда наблюдается нейтрофилез с умеренным левым сдвигом в формуле, редко - грану-

лоцитопения, в отдельных случаях - панцитопения. Вымывание единичных опухолевых клеток в периферическое русло - не редкость при всех формах плазмцитомы, однако появление высокого периферического плазмцитоза в динамике болезни, как правило, знаменует собой новую фазу опухолевой прогрессии и предвещает близкий летальный исход.

Первично лейкемические формы составляют менее 1% наблюдений.

Как и при других формах иммуноглобулинсекретирующих опухолей, часто встречается абсолютный моноцитоз, реже - лимфоцитоз. Эозинофилия (иногда высокая) регистрируется у 2-3% больных. На ранних стадиях болезни бывают гипертромбоцитоз и увеличение количества мегакариоцитов в костном мозге.

Поражение скелета. Большинство вариантов плазмцитомы отличается выраженной тенденцией к очаговому опухолевому росту. Пролиферирующие в костном мозге миеломные клетки приводят к разрушению костного вещества. Остеокластактивирующий фактор (ОАФ) секретируется миеломными клетками. В отличие от паратиреоидного гормона, синтез ОАФ и связанное с ним освобождение кальция отчетливо подавляются кортикостероидными гормонами.

В первую очередь деструктивные процессы развиваются в плоских костях, позвоночнике и своде черепа, иногда - в проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро); дистальные отделы конечностей и кости лицевого черепа поражаются редко. Боль, опухоли, переломы - классическая триада Калера - типична для больных ММ в поздних стадиях и при агрессивных формах болезни. У 10% больных развивается синдром сдавления спинного мозга с нижним парапарезом и параличом. Это грозное осложнение, как правило, возникает при локализации очагов остеолитического поражения в верхнегрудном отделе позвоночника (Th3-Th5) и может зависеть как от сдавления спинного мозга опухолью или фрагментами тела разрушенного позвонка или его соскальзывания (спондилолистез), так и от нарушения кровоснабжения в участке спинного мозга, прилежащем к опухоли (в том числе и мягкотканной эпидуральной).

В отличие от большинства гемобластозов, ММ поражает костный мозг в виде дискретных очагов, между которыми сохраняются участки нормального кроветворения или зоны с минимальным количеством опухолевых клеток; диффузная плазмклеточная инфильтрация костного мозга встречается довольно редко.

Рентгенологические находки зависят от морфологического варианта плазмцитомы: они убедитель-

тельны при множественно-очаговой и диффузно-очаговой формах и нередко отсутствуют при диффузном поражении костного мозга (10% всех наблюдений). Иногда миелому сопровождает развитие очагового или диффузного остеосклероза.

Гистологическое изучение костного мозга показывает обычно гиперплазию в результате миеломноклеточных разрастаний, вытеснение нормальных миелоидных элементов. Чаще всего встречается диффузно-очаговая пролиферация; при множественно-очаговых формах миеломные узлы четко отграничены от нормального костного мозга, нередко вокруг них развивается более или менее выраженный склероз стромы.

В цитологических препаратах костного мозга выявляется специфическая картина миеломноклеточной пролиферации у 90-96% больных. Получение при пункции грудины или подвздошной кости нормального костного мозга в редких случаях множественно-опухолевых форм миеломы свидетельствует об очаговости опухолевой пролиферации и не снимает диагноз заболевания.

Выраженность морфологического атипизма плазмочитов при ММ очень различна: от мономорфной картины типичных плазмочитов и проплазмочитов до резко измененных, уродливых клеток саркомного вида, иногда не отличимых от метастазов аденокарциномы.

Висцеральные поражения. У 5-13% больных констатируют гепато- или спленомегалию. Приблизительно у половины из них увеличение органов связано со специфической миеломноклеточной пролиферацией, у остальных цитологический состав пунктатов и отпечатков селезенки выявляет смешанную миеломно-миелоидную или чисто миелоидную трехростковую пролиферацию. Характерным гематологическим симптомом у этих больных является миелемия, нередко с эритрокариозом. Поражение лимфатических узлов для развернутой стадии заболевания нетипично (менее 0,5% случаев).

Опухолевые плазмноклеточные инфильтраты могут обнаруживаться практически во всех внутренних органах при агрессивных вариантах ММ и особенно в терминальной стадии заболевания. ММ с преимущественно висцеральными поражениями встречается очень редко и по существу является Ig-секретирующей лимфомой.

Поражение почек - миеломная нефропатия - наиболее частое и серьезное проявление парапротеинемии [50]. Почечная недостаточность занимает второе место среди причин смерти (после инфекционных осложнений) при ММ. До последнего времени нефропатию при ММ было принято расценивать как классический пример тубулоин-

терстициального синдрома. Клиника миеломной нефропатии обычно складывается из упорной протеинурии и постепенно развивающейся недостаточности концентрационной, а затем и азотвыделительной функций почек. Как правило повышается pH мочи; в редких случаях развивается картина, близкая к классическому синдрому Фанкони [59]. При этом отсутствуют классические признаки нефротического синдрома - отеки, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия; нет сосудистых почечных поражений - гипертонии, ретинопатии.

Значительно реже нефропатия при ММ протекает с симптомами клубочкового поражения - своеобразного гломерулита по типу хронического нефрита с повреждением базальных мембран и мезангиума клубочков.

Патогенез поражения почек сложен. Главную роль играет белок BJ, активно реабсорбируемый из первичной мочи, повреждающий канальцевый эпителий и вызывающий постепенный склероз стромы (восходящий нефросклероз). В канальцах образуются множественные крупные цилиндры, состоящие из белка BJ, альбумина и других белков сыворотки, которые перекрывают просвет канальцев и приводят к гибели нефронов (внутрипочечный нефрогидроз). Доказано, что повреждающее действие белка BJ не зависит от выраженности протеинурии, а связано с его физико-химическими свойствами. По нашим данным, массивная BJ-протеинурия сопровождается почечной недостаточностью реже, чем умеренная и минимальная.

Морфологические (в том числе и прижизненные) исследования "миеломной почки" показали, что причиной развития ХПН и ОПН могут быть неселективная протеинурия с или без белка BJ как результат повреждения всех элементов нефрона и стромы отложениями моноклональных Ig неамилоидной природы - NAMIDD (nonamyloiditic monoclonal Ig deposition disease), а также иммунореактивные нефропатии при криоглобулинемии I и II типов, иногда сопровождающие ММ. Амилоидоз при ММ, хотя и повреждает почки, но редко является причиной их несостоятельности. Дополнительную роль в развитии почечной недостаточности играют острые и хронические инфекционные поражения мочевыводящих путей и стромы почек; гиперкальциемия; гиперурикемия; гемодинамические нарушения, связанные с анемией, гипервязкостью плазмы и тенденцией к гипотонии больных ММ.

Хроническое поражение почек с медленным развитием обычно необратимой ХПН почти у четверти больных сопровождается развитием острого

некронефроза, олиго- или анурии, быстрым нарастанием азотемии. Чаще всего причиной ОПН является дегидратация больных и падение АД в различных стрессовых ситуациях (боль, острая инфекция, рвота при применении противоопухолевых препаратов или нефротоксических средств, агрессивные методы исследования - контрастная пиелография, аортография). Своевременная квалифицированная терапия в этих случаях, как правило, бывает успешной; азотвыделительная функция почек восстанавливается и прогноз ММ у таких пациентов не отличается от прогноза больных без ХПН.

Амилоидоз выявляется в среднем у 15% больных ММ. По современным представлениям, амилоидоз при ММ относится к группе "вторичных" форм L-амилоидоза с периколлагеновым типом распределения белковых отложений. Это упорядоченные белково-кристаллоидные структуры - амилоидные фибриллы, главным компонентом которых являются моноклональные L-цепи или их N-концевые фрагменты (V-район), причем преобладают λ -цепи или их дериваты.

Амилоидоз при ММ [2, 43] в отличие от классического вторичного А-амилоидоза в первую очередь и главным образом поражает органы, богатые коллагеном: адвентицию сосудов, мышцы (сердце, язык), дерму, сухожилия и суставы, нервы. Амилоидоз печени и селезенки при ММ, как правило, бывает бессимптомным, но может сопровождаться увеличением органов, иногда значительным. Поражение почек амилоидозом, как правило, не приводит к нарушению их функций. Следует помнить, что без других причин нарастающая глухость сердечных тонов, упорная тахикардия, снижение вольтажа ЭКГ, сердечная недостаточность, макроглоссия, разнообразные дерматозы, упорная ревматоидная боль в суставах с их деформацией, синдром карпального канала, диспептические расстройства, упорный геморрагический синдром, дистрофия роговицы при ММ могут быть следствием амилоидных отложений в соответствующих органах. В ряде случаев амилоид образует массивные локальные псевдоопухолевые узлы по ходу желудочно-кишечного тракта; иногда он преимущественно откладывается в слюнных и щитовидной железах, отдельных группах лимфатических узлов.

Особые диагностические трудности возникают тогда, когда яркая симптоматика амилоидоза предшествует появлению доказательных цитологических признаков ММ у больных без костных деструкций. Эти наблюдения неотличимы от так называемого "первичного амилоидоза" с парапротеинемией. Ряд больных, видимо, умирают от

амилоидоза раньше, чем развиваются характерные симптомы ММ.

Прижизненный диагноз амилоидоза труден, используют биопсию кожи, слизистых оболочек (полости рта, прямой кишки), лимфатических узлов, мышц со специальным окрашиванием срезов на амилоид и исследованием в поляризованном свете (двойное лучепреломление амилоидных масс). В последние годы для диагноза амилоидоза широко применяют пункцию подкожной клетчатки живота тонкой иглой. Кроме классических методов морфологического анализа используются иммуноморфологические приемы идентификации состава амилоидных фибрилл.

Синдром NAMIDD [29] - неамилоидное отложение в тканях моноклональных L- и H-цепей или целых молекул Ig - явление, впервые описанное О.В. Войно-Ясенецкой в 1976 г. как тканевой парпротеиноз [10].

В отличие от амилоидоза, при NAMIDD отложения имеют аморфный нефибриллярный состав и не выявляются гистологическими методами, принятыми для диагностики амилоидоза. В их составе при помощи моноспецифических антииммуноглобулиновых антисывороток выявляются в основном L-цепи κ -типа. Поражаются главным образом почки (нефротический синдром), сердце (нарушения ритма и проводимости, снижение сократительной способности миокарда), мышцы (рабдомиолиз), ЖКТ (нарушение всасывания, диарея), кожа, суставы, слюнные железы. Описаны отложения в легких (диспноэ), верхних дыхательных путях (эндобронхит), печени (гепатомегалия, повышение трансаминаз, портальная гипертензия).

Симптомы синдрома NAMIDD в большинстве случаев не отличимы от амилоидоза; подозрения на неамилоидное происхождение клинических проявлений возникают при отсутствии белка BJ λ , секретиции BJ κ или только сывороточных Ig с κ -изотипом L-цепей, а также при необычном клиническом проявлении нефропатии (неселективная протеинурия, нефротический синдром, гломерулонефрит). Окончательный диагноз возможен только путем иммуногистологического исследования биоптатов пораженных органов.

Иммунодефицит и синдром недостаточности антител. Характерным симптомом ММ является резкое снижение уровней Nlg. Гуморальный иммунодефицит по мере прогрессирования заболевания закономерно нарастает, вплоть до почти полной агаммаглобулинемии. Повышенная склонность к бактериальным инфекциям, особенно со стороны дыхательных, мочевыводящих путей и носоглотки, является

проявлением синдрома недостаточности антигенов, который не всегда коррелирует со степенью иммунодефицита.

Синдром повышенной вязкости [65] характеризуется кровоточивостью слизистых оболочек, геморрагической ретинопатией, расширением вен сетчатки (*fundus paraproteinaemicus*), нарушениями периферического кровотока, парестезиями, синдромом Рейно, в тяжелых случаях - изъязвлениями и даже гангреной дистальных отделов конечностей. Нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга могут служить причиной неврологических расстройств вплоть до парапротеинемической комы. При криоглобулинемии эти симптомы резко выражены после охлаждения.

При продукции IgA и MM гипервязкость регистрируется редко; обычно - при высокой гиперпротеинемии и моноклональной продукции IgA и IgG3, склонных к полимеризации.

Периферическая нейропатия [52] наблюдается почти у половины больных, но только у 5-10% из них она имеет грубую клиническую симптоматику, выражающуюся в нарушениях тактильной и болевой чувствительности, парестезиях, мышечной слабости, онемении конечностей, боли. Синдром не связан со сдавлением или инфильтрацией опухолью нервных стволов; нередко осложняется солитарными опухолями. Гистологически обнаруживаются дегенерация и демиелинизация аксонов. Причина нейропатии неясна. Обсуждается повреждающая роль амилоида, *NAMIDD*, криоглобулинемии, иммунных комплексов. Патогенетическая связь с MM доказана ликвидацией нейропатии после радикального лечения солитарных плазмочитом.

Случаи остеосклеротической MM с полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией, изменениями кожи описываются как *POEMS*-синдром. Известно развитие тяжелой нейропатии при *MGUS*.

Гиперкальциемия [12, 51] встречается у 20-40% больных, чаще всего при большой массе опухоли (III стадия) и в терминальной стадии болезни, особенно при азотемии. При нормальной функции почек, достаточном потреблении жидкости гиперкальциемия не развивается. Уровень кальция резко повышается при вынужденном обезвоживании больных.

Клинически гиперкальциемия проявляется потерей аппетита, тошнотой, рвотой, запором, полиурией, сонливостью, гипотонией; в далеко зашедших случаях - мышечной слабостью, потерей ориентации, судорогами, спутанностью сознания, комой.

На ЭКГ регистрируются уширение комплекса QRS и зубца T, укорочение интервала QT и ST, замедление атриовентрикулярной проводимости вплоть до блокады, иногда - мерцание предсердий.

Патология гемостаза [4, 65]. Выраженный геморрагический диатез у нелеченых больных MM в развернутой стадии - явление редкое. Тромбоцитопенические кровотечения обычно являются результатом цитостатической терапии. Высокая гиперпротеинемия (выше 130 г/л) часто сопровождается кровоточивостью, в патогенезе которой наряду с нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза играет роль повышение вязкости крови с развитием специфического ДВС-синдрома.

Плазмоклеточная лейкемия (PCL) и острый плазмобластный лейкоз (OPCL) [2, 26]. Циркуляция в периферической крови единичных плазмочитов характерна для всех форм и стадий MM. Высокий плазмочитоз с умеренным гиперлейкоцитозом принято называть плазмоклеточной лейкемией. Большинство авторов считает доказательством PCL наличие более 20 % плазмочитов в периферической крови и абсолютное их число более $2 \times 10^9/\text{л}$. Частота PCL в разных сериях наблюдений составляет 2-4 %. В половине случаев PCL является **вторичной** и развивается в терминальной стадии дотоле алейкемической MM. **Первичная** PCL встречается редко и, по нашим данным, существует в 2х принципиально различных вариантах:

1. Острый плазмобластный лейкоз.
2. Лейкемическая стадия развернутой MM.

Последний вариант считается особенно редким. При нем в момент диагностики наблюдаются высокий периферический плазмочитоз без признаков миелодепрессии; характерные изменения Ig; отсутствие висцеральных поражений; более или менее выраженный остеодеструктивный процесс. Успешная полихимиотерапия быстро приводит к исчезновению симптома PCL, который не рецидивирует в дальнейшем.

Острый плазмобластный лейкоз (OPCL). Острый плазмобластный лейкоз характеризуется диффузным поражением костного мозга опухолевыми плазмобластами, которые обнаруживаются в периферической крови и обуславливают гиперлейкоцитоз, обычно не превышающий $60 \times 10^9/\text{л}$. Всегда резко выражена миелодепрессия (анемия, нейтро- и тромбоцитопения). Экстрамедуллярные инфильтраты в дебюте заболевания встречаются более, чем у 50% больных; поражаются преимущественно печень, селезенка, лимфатические узлы; по мере прогрессирования или в периоде

рецидива после успешного лечения нередко развивается нейтролейкемия; появляются инфильтраты в подкожном жировом слое, а также яичках, сердце, легких, почках и других внутренних органах. Костно-деструктивный процесс обнаруживается почти у 50% больных уже в момент постановки диагноза. Парапротеинемия и парапротеинурия выявляются с такой же частотой, как и при типичных хронических формах; вторичный иммунодефицит, как правило, резко выражен. Имеются указания на сравнительно высокую частоту острых плазмобластных лейкозов с D-парапротеинемией.

Деление на острый плазмобластный лейкоз и плазмоцитому - саркому с лейкоемизацией - вызывает такие же трудности, как и разделение острого лимфобластного лейкоза и лимфосаркомы с лейкоемизацией; оно не всегда надежно. Локальные **миеломы - саркомы** без лейкоемизации характеризуются крайней степенью атипизма клеточного состава: "молодостью" ядер клеток, уродливостью их формы, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, часто обилием митозов. Это опухоли, как правило инфильтрирующие мягкие ткани, нередко метастазирующие в подкожный жировой слой, мозговые оболочки и внутренние органы.

К числу больных "острыми" формами миеломы не следует относить случаи, когда подобные симптомы развиваются в финале заболевания, протекавшего ранее по типу классической хронической формы с обычной морфологической картиной (терминальная стадия ММ), хотя в некоторых наблюдениях при небольшой продолжительности жизни такое разделение является малонадежным.

Лечение острого плазмобластного лейкоза и миеломы - саркомы не разработано и пока малоуспешно. Обобщая собственный опыт, а также учитывая описания хорошего цитостатического эффекта в отдельных случаях, можно полагать, что алкилирующие препараты (алкеран, циклофосфан), BCNU и адрибластин в сочетании с преднизолоном рационально использовать на первых этапах лечения (в 50 % наблюдаемых нами случаев OPCL наступила полная ремиссия). Сегодня предпочтительны программа VAD и высокодозная терапия с трансплантацией стволовых клеток периферической крови. Полихимиотерапевтические программы, используемые при лечении острых лимфо- и миелобластных лейкозов, при плазмобластном лейкозе, как правило, неэффективны.

У больных с миеломой - саркомой без лейкоемизации наилучшие результаты дает локальная

лучевая терапия. При использовании полихимиотерапии мы видели лишь кратковременные, нестойкие и неполные эффекты; причем у отдельных больных на фоне редукции опухолевых очагов в одном месте появлялись и быстро росли опухоли другой локализации (пример поликлоновости с цитостатическим отбором резистентных популяций).

Продолжительность жизни при всех формах PCL не превышает 2 лет; при OPCL и миеломе - саркоме с лейкоемизацией она составляет менее года.

Диагноз

Диагноз ММ основывается на двух критериях [9, 14]:

1. Плазмоклеточная инфильтрация костного мозга (плазмоцитов более 10 %)*.
2. Моноклональная Ig-патия (сывороточный M-компонент и/или белок BJ в моче), доказанная методами иммунохимического анализа сывороточных и мочевых Ig с использованием метода иммунофиксации.

Только сочетание этих двух признаков делает диагноз заболевания неоспоримым.

Дополнительную роль в распознавании болезни играет рентгенологический метод выявления остеодеструкций. Следует помнить, что не существует специфических изменений скелета, характерных для ММ. Отсутствие остеодеструкций не исключает ММ, а их наличие недостаточно для постановки диагноза.

При множественно-очаговых формах, когда диффузного поражения костного мозга нет, миелограмма может оставаться нормальной. В этой ситуации при наличии подозрений на плазмоцитому (остеолитические очаги, моноклональная Ig-патия) необходимо проводить повторные проколы грудины в разных участках; пунктировать или трепанировать подвздошную кость; проводить пункции в местах остеолитических дефектов или костных опухолей; наконец, резецировать доступный пораженный участок кости (ребро, лопатку и др.). Однако в редчайших случаях несмотря на все эти приемы, получить морфологическое подтверждение предполагаемого диагноза все же не удается. У таких больных диагноз плазмоцитомы является высоковероятным лишь при наличии одного или более следующих симптомов:

* 10% - условная цифра; при оценке цитологического состава костного мозга учитывается морфологические особенности плазмоцитов, их расположение (комплексирование), а также клинические и лабораторные данные, позволяющие исключить реактивный плазмоцитоз.

- М-компонент > 30 г/л;
- М-компонент < 30 г/л + выраженное снижение нормальных Ig;
- Протеинурия BJ > 50 мг/л.

Несекретирующие варианты миеломы не сопровождаются парапротеинемией, моноклональные Ig обнаруживаются только в клетках опухоли; однако симптом гипогаммаглобулинемии за счет снижения содержания нормальных Ig характерен и для них, хотя регистрируется непостоянно (у 60 % больных). Доказательством плазмоклеточной природы опухоли при этом служат обнаружение парапротеинов внутри клеток методом иммунофлюоресценции с моноспецифическими антисыворотками против H- и L-цепей Ig или данные электронномикроскопического исследования опухолевых клеток, выявляющие характерные для плазмочитов особенности.

Большое число диагностических ошибок до сих пор встречается при миеломе Бенс-Джонса. Электрофорез и иммунохимический анализ белков мочи следует считать обязательными для всех больных с неясной протеинурией.

После установления диагноза до начала лечения всем больным миеломой необходимо провести ряд обязательных исследований, которые позволят определить форму и распространенность процесса; выявить противопоказания к применению отдельных химиопрепаратов; предупредить развитие патологических переломов, почечной декомпенсации; выявить скрыто протекающую инфекцию мочевыводящих путей и которые необходимы для последующего объективного контроля эффекта лечения. Минимальный объем этих исследований следующий:

1. Рентгенография всех костей скелета, кроме дистальных отделов конечностей (от середины плеча до кисти и от середины бедра до стопы, если нет клинических признаков поражения костей в этих областях). Желательна МРТ позвоночника на всем протяжении.
2. Определение общего белка сыворотки крови.
3. Электрофорез сывороточных белков и определение содержания белка в М-компоненте.
4. При наличии протеинурии - определение суточной потери белка с мочой.
5. Электрофорез белков концентрированной мочи.
6. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов.
7. Общий анализ мочи.
8. Определение концентрационной способности почек по методу Зимницкого.
9. Исследование уровней креатинина, мочевой кислоты, кальция сыворотки крови.

10. Определение содержания в сыворотке билирубина, холестерина, трансаминаз, ЛДГ, щелочной фосфатазы, СРБ.

11. Желательно исследовать уровень $\beta 2$ -микроглобулина сыворотки ($\beta 2$ -м) и определить митотическую активность опухоли по индексу метки (LI) тритий тимидином или бромдезоксисуридином.

12. Перспективен цитогенетический анализ клеток опухоли, особенно с использованием современных подходов к изучению кариотипа (FISH и сочетание FISH с FICTON).

В крупных исследовательских центрах проводятся иммунофенотипирование миеломных клеток и определение уровней интерлейкинов, отражающих пролиферативные особенности опухоли и ее взаимосвязь с окружающими клеточными системами (IL-1b, IL-2, VEGF, IL-6, растворимые рецепторы к IL-6 и др.).

Плотность микрососудов в очагах ММ определяется в биоптатах иммуногистохимически с использованием окраски на фактор Виллебранда.

Полученные результаты с учетом анализа лабораторных и рентгенологических данных за несколько месяцев до постановки диагноза позволяют сориентироваться в степени "агрессивности" ММ.

Дифференциальный диагноз. Наибольшие диагностические трудности возникают при обнаружении солитарных опухолей, которые при морфологическом исследовании оказываются плазмочитами.

Солитарные плазмочиты [38]. Солитарные плазмочиты (костные и внекостные) являются, видимо, очень редкими опухолями (от 1 до 4 % всех случаев плазмочитом) и, как правило, представляют собой более или менее стабильную начальную фазу ММ. Внекостномозговые солитарные плазмочиты описаны практически во всех органах и тканях, однако чаще всего они встречаются в носоглотке и в верхних дыхательных путях, а также по ходу желудочно-кишечного тракта.

Современные представления о циркулирующем пуле опухолевых лимфоцитов, среди которых находятся и стволовые клетки миеломы, ставят под сомнение существование истинно солитарных плазмочитом. Действительно, если носитель солитарной опухоли живет достаточно долго, генерализация может наступить через 12 - 20 лет и более, несмотря на проведенную, казалось бы, радикальную терапию основного очага.

Диагноз солитарных плазмочитомных опухолей должен быть доказан морфологически (биопсия, пункция); объем исследований, необ-

ходимых для выявления возможной генерализации такой же, как и при постановке диагноза ММ.

Современные методы выявления минимальных количеств патологических Ig (PIg) нередко (более чем у 25% больных) позволяют обнаружить их секрецию у носителей солитарных опухолей. Хорошо известны и осложнения, обусловленные наличием парапротеинемией при солитарных очагах поражения: амилоидоз, нейропатия и даже почечная недостаточность. Наличие PIg всегда вызывает сомнение в солитарном характере поражения, и только полное исчезновение парапротеинемии после хирургического или лучевого лечения позволяет надеяться на отсутствие генерализации.

Несмотря на многолетние исследования и сотни описаний отдельных наблюдений и небольших групп больных с солитарными плазмочитомами, вопрос об их существовании и взаимоотношениях с ММ до конца не ясен. Тем не менее, надежда на искоренение плазмочитомы *in situ* и даже на отдаление сроков генерализации оправдывает выделение этой формы и диктует в отношении солитарных очагов опухоли, когда генерализация не может быть доказана существующими приемами (но ни в коем случае не исключена!), применение радикальной терапии хирургическими или лучевыми методами или чаще всего сочетанием обоих. Проведение интенсивной лучевой терапии (доза в очаге ≥ 50 Гр) уменьшает вероятность диссеминации опухоли в ближайшие годы почти в 2 раза (по сравнению с облученными в дозе < 50 Гр). Целесообразность последующей химиотерапии сомнительна.

Средний возраст больных с солитарными плазмочитомами на 10 лет меньше, чем больных генерализованными формами.

Костномозговые солитарные опухоли чаще встречаются у мужчин.

При внекостномозговой локализации солитарных очагов плазмочитомы прогноз в целом более благоприятен.

Е. Wiltshaw (1976) [83] на основании анализа 257 наблюдений экстрамедуллярных (из них 44 собственных) и 92 костномозговых солитарных плазмочитом (в том числе 15 собственных) пришел к выводу, что костномозговые солитарные опухоли должны рассматриваться как вариант начальной фазы генерализованной ММ (оккультная диссеминация), в то время как экстрамедуллярные плазмочитомы дают метастазирование в кости лишь в 40-50 % случаев.

Таким образом, больным с солитарными плазмочитомами в течение всей жизни угрожает раз-

витие генерализованной опухоли независимо от проведенного лечения. Практический вывод из этого положения сводится к необходимости систематически контролировать основные показатели, при помощи которых можно выявить раннюю фазу генерализации (контроль показателей крови и мочи каждые 3 месяца; иммунохимические исследования Ig 2 раза в год; цитологический анализ костного мозга 1 раз в год; рентгенологическое исследование скелета при появлении минимальных клинических подозрений на поражение костей не реже 1 раза в год).

Ограниченные рамки настоящей главы не позволяют подробно остановиться на практически важном разделе **моноклональных иммуноглобулинопатий неясного генеза** [82], частота которых в несколько раз превышает частоту ММ, МВ и других Ig-секретирующих опухолей. Подробное изложение этой патологии читатель найдет в многочисленных публикациях R. Kyle [57] и в нашей монографии 1985 г. [2]. В дифференциально-диагностическом плане сложности возникают только при стабильных (в течение многих лет) моноклональных Ig-патиях, которые принято обозначать аббревиатурой MGUS (monoclonal gammopathies of undetermined significance). До 1% взрослого населения Швеции имеют MGUS; частота синдрома увеличивается с возрастом: после 70 лет - 3%, после 80 - 5,6%, после 90 - 19%.

Диагностируется MGUS у носителей моноклональной Ig-патии методами электрофореза и иммунохимического анализа Ig после исключения у них ММ или другого парапротеинемического гемобластоза (нормальные показатели крови и мочи; не более 5% плазмочитов в костном мозге; отсутствие остеолитов, гиперкальциемии; низкий уровень М-градиента (меньше 30 г/л); нормальная функция почек; отсутствие белка BJ или выявление его следовых количеств при иммунофиксации). Снижение NIg регистрируется почти в 30 % случаев MGUS в момент диагностики. Многолетние наблюдения и систематический контроль показателей у пациентов MGUS показали, что моноклональный Ig с годами может исчезнуть, но такая динамика наблюдается очень редко (менее 8% наблюдений). ММ, МВ и другие Ig-секретирующие опухоли диагностируются у пациентов с MGUS через 10 лет наблюдения у 16%, через 20 лет - у 33%, через 25 лет - у 40%, в среднем - у 1% в год.

Прогноз [8, 28, 71]

К факторам высокого риска относятся следующие клинические и лабораторные показатели перед началом лечения:

- выраженная миелодепрессия;

- быстрый (в течение недель) рост опухоли, определяемый при динамическом рентгенологическом исследовании костных деструкций или (реже) визуально и пальпаторно;
- стремительное нарастание уровней сывороточного и(или) мочевого парапротеина;
- наличие мягкотканых метастазов;
- плазмоклеточная лейкемия;
- миелемия (резкий левый сдвиг в лейкоцитарной формуле, эритрокарицитоз);
- высокий индекс метки опухолевых клеток (LI > 1,2%);
- процент плазматических клеток в S-фазе > 3 (методом проточной цитометрии);
- $\beta 2$ -м > 60 мг/л;
- ЛДГ > 300 ед/л;
- высокие уровни IL-6 и рецепторов IL-6;
- низкий уровень IL-2;
- цитогенетические аномалии:
 - делеция или утрата 13-й хромосомы;
 - делеция короткого плеча 17-й хромосомы с утратой или мутацией антионкогена p53;
 - транслокации t(11;14)(q13;32) и t(11q13);
 - гипоплоидия;
 - множественные хромосомные аномалии;
- иммунофенотип: CD20 +++, CD56 (-), CD28 ++.

Каждый из перечисленных факторов имеет относительное значение, за исключением, пожалуй, цитогенетических аномалий и LI, но их совокупность действительно определяет прогноз заболевания.

Некоторые авторы учитывают морфологические особенности опухолевых клеток - плазмобластный фенотип, но в связи с разнообразием клеток в одном мазке костного мозга и субъективностью их оценки, этот признак не находит общего признания.

Общепринято разделять больных с миеломой по степени риска на 3 категории - низкую, среднюю и высокую (табл. 6).

Таблица 6

Степень риска ММ		
Степень риска	LI	$\beta 2$ -м
Низкая	<1% и	< верхней границы нормы
Средняя*	>1% или	> верхней границы нормы
Высокая	>1% и	> верхней границы нормы

Примечание. * - т.е. один из двух показателей высокий, а другой - нормальный или ниже нормы.

По данным P.R. Greipp et. al. [46] выживаемость больных с низкой степенью риска составляет 71

месяц, со средней - 40 месяцев, с высокой - 16 месяцев.

Вместо индекса метки для суждения о пролиферативной активности миеломных клеток часто используют косвенный показатель - уровень СРБ или количество сывороточного альбумина (меньше или больше 30 г/л).

По совокупности факторов высокого риска М. Savo et. al. [30] разделили 163 нелеченных пациентов на 3 группы: низкого риска - 39%, среднего - 53%, высокого - 8%; их выживаемость составила 79, 48 и 19 месяцев соответственно.

Одним из важнейших критериев прогноза является чувствительность миеломы к стандартным методам терапии.

Исходная масса опухоли (стадия по B. Durie и S. Salmon [39]) имеет меньшее значение.

Почечная недостаточность резко ухудшает прогноз только в том случае, если ее не удастся преодолеть в течение 1-2 месяцев обычными консервативными мерами.

Затрудняют проведение адекватной терапии преклонный возраст больных и такие сопутствующие заболевания как гепатит, диабет, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, эндогенная психопатология.

Терапия

Современная терапия ММ включает цитостатические средства (химиопрепараты, лучевое лечение), кортикостероидные и анаболические гормоны, ортопедические приемы и хирургические восстановительные операции, лечебную физкультуру, а также комплекс мер, устраняющих или предупреждающих метаболические нарушения и проявления вторичного иммунодефицита.

Цитостатическая противоопухолевая терапия. У рано диагностированных больных (I, частично II стадия заболевания) при отсутствии клинической симптоматики, нормальных показателей крови (РОЭ в расчет не принимается) и функции почек противоопухолевую терапию начинать не следует; показана выжидательная тактика с ежемесячным контролем показателей крови, мочи и уровней моноклональной секреции Ig. У части таких больных имеет место "тлеющая" ММ, которая в течение нескольких (иногда многих) лет не прогрессирует и не нуждается в терапии.

При появлении признаков нарастания опухолевой массы (падение показателей красной крови, повышение сывороточного и/или мочевого парапротеина, развитие болевого синдрома) откладывать лечение нельзя.

Если врач сомневается в диагнозе ММ или не уверен в целесообразности назначения немедленной терапии, наблюдение за больным и результаты контрольных исследований основных показателей в течение 23 месяцев, как правило, позволяют принять правильное решение.

Выбор метода терапии. Перед началом лечения врач решает, какой из известных методов цитостатической терапии оптимально подходит пациенту:

1. Стандартная химиотерапия.
2. Локальное облучение очагов миеломы.
3. Высокодозная химиотерапия (НДТ) с ТКМ или трансплантацией стволовых клеток периферической крови.

Химиотерапия. Основные принципы проведения цитостатической химиотерапии:

- подбор цитостатического препарата (или комплекса средств) с учетом стадии болезни (опухолевой массы) и критериев риска;
- оценка эффективности лечения по объективным критериям (см. далее);
- непрерывное применение эффективной программы с соблюдением доз и интервалов до констатации стабильного эффекта - устойчивого терапевтического плато в течение полугодя;
- замена программы полихимиотерапии в случае прогрессирования на фоне лечения прежними цитостатическими препаратами в достаточных дозах;
- подробное повторное обследование больного (стерильная пункция, иммунохимический анализ Ig сыворотки крови и мочи, рентгенограммы и МРТ скелета, ревизия прогностических параметров) для подтверждения фазы стабильного плато (ремиссии);
- отказ от цитостатического лечения в фазе стабильного плато (ремиссии).

Терапия поддержания ремиссии. Понятие "ремиссия" при ММ относительное. Резидуальная опухоль определяется практически всегда; свидетельством является минимальная продукция P_{lg} в сыворотке или в моче. Использование высокодозной химиотерапии с аутоТКМ или стволовых клеток крови и даже аллотрансплантации не исключают рецидива. В крови и костном мозге пациентов с полной ремиссией ПЦР-методом определяется небольшое количество опухолевых клеток.

Длительность неподдерживаемых ремиссий (фазы стабильного плато) непредсказуема (от нескольких месяцев до 10 лет).

Продолжение химиотерапии в ремиссии нерационально (риск развития миелодисплазии и острого лейкоза).

В этой стадии главное - тщательный контроль всех основных показателей и систематическое наблюдение за пациентами для констатации первых симптомов рецидива.

Популярная в последние годы попытка продлить плато INF α (3 млн. МЕ подкожно 3 раза в неделю) убедительных результатов не дала. Недавно опубликованы данные об использовании преднизолона (50 мг через день) в стадии плато после VAD-терапии, существенно продлевающие ремиссию [55].

Обнадёживающие результаты получены от систематического (в течение 12-18 месяцев) применения памидроната (аредиа) в дозе 90-120 мг в/в или золедроната (зомета) 4 мг в/в 1 раз в месяц [63].

В перспективе - использование вакцин для стимуляции противоопухолевой активности собственных Т4- и Т8- антиидиотипических лимфоцитов пациентов.

Критерии эффективности цитостатической терапии ММ, разработанные в 1968, 1972 и 1973 гг. несколькими исследовательскими группами США [21, 32, 33]. Объективное улучшение регистрируется при наличии одного из следующих показателей, сохраняющихся в течение 2 месяцев и более:

1. Снижение концентрации парапротеина в сыворотке более чем на 50% (до уровня < 40 г/л).
2. Снижение экскреции белка Бенс-Джонса, более чем на 50% (< 0,5 г/сутки) от исходного уровня.
3. Уменьшение площади опухолей, определяемой произведением двух наибольших диаметров, на 50% и более.
4. Появление рентгенологических признаков заживления костных деструкций.

Лечение считается эффективным только у тех больных, которые имеют стабильные или увеличивающиеся показатели красной крови (Hb > 90 г/л), сывороточного альбумина (> 30 г/л) и у которых количество и размеры остеодеструктивных очагов не нарастают, а уровень кальция не превышает нормы. **Дополнительные критерии** исключают неверную оценку динамики опухоли по изменению количества парапротеина в фазе терминального обострения, когда прямая зависимость между опухолевой массой и уровнем секреции непредсказуемо меняется.

Эффект оценивается через 3 месяца от начала лечения. При отсутствии перечисленных признаков больные относятся к группе "нереагирую-

щих". В последние годы большинство исследователей выделяют из группы "нереагирующих" больных с неполным ответом (снижение парапротеина на 25-49 % или даже стойкая стабилизация парапротеинемии при тех же дополнительных критериях). Их медиана выживаемости ниже, чем у эффективно леченных, но выше, чем в группе не отвечающих на лечение.

Стандартные оценки ответа на лечение позволили группе SWOG (South Western Oncology Group) сформулировать следующие понятия [21]:

1. Полный ответ (CR): ≥ 75 % редукции сывороточного парапротеина и(или) > 90 % снижения белка мочи;
2. Полная ремиссия: исчезновение миеломного

белка в сыворотке и моче + нормальный костный мозг;

3. Частичный ответ (PR): регрессия $\text{PIg} \geq 50$ %, но < 75 %;
4. Объективный ответ (OR) (стабилизация): регрессия $\text{PIg} \geq 25$ %, но < 50 %;
5. Отсутствие ответа (NR): регрессия $\text{PIg} < 25$ % или прогрессирование.

Объективная оценка эффекта затруднена, а порой невозможна при несекретирующей или низкосекретирующей миеломе. В этих случаях ориентируются на дополнительные критерии эффекта (см. выше), общее состояние больных, выраженность болевого синдрома, динамику рентгенологических показателей.

ПРОГРАММЫ ХИМИОТЕРАПИИ ММ

А. Пролонгированная терапия умеренными дозами с поддерживающим лечением ударными прерывистыми курсами

Показания: поздно диагностированные случаи ММ (стадия III) без явных признаков "агрессивности" (медленно прогрессирующая ММ).

1. МР

Алкеран (мелфалан) - 10 мг в день внутрь ежедневно или через день до появления явных признаков миелотоксического эффекта. На курс - 200-250 мг алкерана.

Преднизолон* - 60 мг в день внутрь в течение 7-10 дней, затем медленное снижение (по 5 мг в день) до дозы 15 мг в день, которая сохраняется до конца курса.

Лечение проводится на фоне щадящей диеты с ограничением поваренной соли и сахара (особенно в первые 10 дней) под контролем АД и диуреза (> 2 л/24 ч).

Желательно использовать анаболические гормоны (ретаболил 50 мг в/м 1 раз в 10 дней).

У больных моложе 70 лет при удовлетворительных показателях крови и соматической сохранности лечение можно проводить более интенсивно: мелфалан в суммарной дозе 1 мг/кг массы тела за 4 дня или за 7-10 дней; доза преднизолона - 60 мг/м² в течение 4 или 7-10 дней.

Перерыв 4 недели; далее - поддерживающая терапия по схеме 1 пункт Б.

2. СР

Циклофосфан** - 400 мг в/в через день; на курс: 8-10 г.

Преднизолон - как в протоколе МР.

Перерыв 3-4 недели. Поддерживающее лечение - по схеме 2 пункт Б.

Б. Ударная прерывистая терапия

Показания: медленно прогрессирующая ММ, I и II стадии; поддерживающая терапия после курсового лечения - по протоколам пункта А.

1. МР

Алкеран - 15-20 мг в день внутрь из расчета на курс 1 мг/кг с 1-го по 4-й дни.

Преднизолон - 60 мг/м² в день внутрь с 1-го по 4-й дни со снижением дозы с 5-го дня лечения и отменой на 9-й день.

Перерыв - 4-6 недель.

2. СР

Замена алкерана циклофосфаном - 400 мг в день в/в с 1-го по 4-й дни. Перерыв - 3-4 недели.

3. МСР

Алкеран - 10 мг в день внутрь с 1-го по 7-й или с 1-го по 10-й дни (суммарно 1 мг/кг).

Циклофосфан - 800-1200 мг в/в в 1-й день.

* У глубоких стариков, больных сахарным диабетом, язвой желудка или двенадцатиперстной кишки доза преднизолона может быть снижена в 2 раза.

** Продолжительность ремиссий и выживаемости при использовании циклофосфана ниже, токсичность препарата (кардио-, гепатотоксичность, геморрагический цистит) выше, чем при использовании алкерана.

Преднизолон - 1 мг/кг внутрь с 1-го по 7-й дни; далее - равномерное снижение дозы до 21-го дня курса; отмена на 22-й день.

Перерыв - 3-4 недели после отмены преднизолона.

В. Полихимиотерпия

Полихимиотерапевтические программы по сравнению с основной терапией по протоколу МР сопровождаются большим процентом ответов (70% против 50%), но общая выживаемость больных при них одинакова.

Показания: быстро прогрессирующая ММ с симптомами плохого прогноза и вторичная резистентность к протоколу МР.

1. VBMCP (программа M2)

Винкристин - 1,5 - 2 мг в/в в 1-й день.

BCNU (Carmustin) - 1 мг/кг в/в в 1-й день или **CCNU (белюстин)** 80-120 мг внутрь в 1-й день.

Циклофосфан - 800-1200 мг в/в в 1-й день.

Алкеран (мелфалан) - 10 мг в день внутрь с 1-го по 7-й или с 1-го по 10-й дни.

Преднизолон - 1 мг/кг внутрь с 1-го по 7-й дни, далее - равномерное снижение дозы до 21-го дня курса, отмена на 22-й день.

Перерыв - 3-4 недели (после отмены преднизолона).

2. M2 + адрибластин (AVBMCP)

То же, что в программе M2 + адрибластин в/в в 1-й день курса - 30-50 мг/м². Доза адрибластина определяется исходными показателями уровня лейкоцитов и тромбоцитов. При удовлетворительных показателях крови (Л>2,5х10⁹/л, Тр>100х10⁹/л) та же доза адрибластина вводится повторно: на 8-й или 14-й день курса.

Доза преднизолона в этом курсе может быть повышена до 90-120 мг в день в течение первых 7 дней; снижение дозы рекомендуется проводить с 8-го дня по 5 мг в день до отмены. Длительность перерыва после проведения курса составляет 3-4 недели и определяется сроками восстановления миелопоэза.

3. CBMP

Циклофосфан - 500 мг/м² в/в в 1-й день.

BCNU - 30 мг/м² в/в или **CCNU (Belustin)** 80 мг внутрь в 1-й день.

Алкеран (мелфалан) - 10 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни.

Преднизолон - 60 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни с последующим снижением по 10 мг в день до отмены.

Перерыв - 2-4 недели после отмены преднизолона.

4. AVMP

Адрибластин - 50 мг в/в в 1-й день.

Винкристин - 1,5-2,0 мг в/в в 1-й и 9-й дни.

Алкеран (мелфалан) - 20 мг в день внутрь с 1-го по 4-й дни.

Преднизолон - 60 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни с последующим снижением по 10 мг в день до отмены.

Перерыв - 2-4 недели после отмены преднизолона.

5. BCAP

BCNU - 50 мг/м² в/в в 1-й день.

Циклофосфан - 200 мг/м² в/в сразу после BCNU в 1-й день.

Адрибластин - 30 мг/м² в/в на 2-й день.

Преднизолон - 60 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й дни.

Перерыв - 4 недели (от 1-го дня лечения).

6. PCAB

Преднизолон - 60 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й дни.

Циклофосфан - 600 мг/м² в/в в 1-й день.

Адрибластин - 30 мг/м² в/в в 1-й день.

BCNU (Carmustin) - 30 мг/м² в/в в 1-й день.

Перерыв - 4 недели после отмены преднизолона.

7. ABCMP

Адрибластин - 30 мг/м² в/в в 1-й день 2-й, 8-й, 14-й и 20-й недель.

BCNU - 30 мг/м² в/в в те же дни, что и адрибластин (или **CCNU (Belustin)** 80 мг внутрь).

Циклофосфан - 100 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни 5-й, 11-й, 17-й недель.

Алкеран (мелфалан) - 6 мг/м² внутрь в те же дни, что и циклофосфан.

Преднизолон - 60 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й дни 1-й, 3-й, 5-й, 7-й недель.

Перерыв - 3-4 недели.

8. VMCP ↔ VBAP

(чередование с интервалами в 3 недели от 1-го дня лечения).

VMCP:

Винкристин - 1 мг/м² в/в в 1-й день.

Алкеран (мелфалан) - 5 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни.

Циклофосфан - 200 мг/м² в/в с 1-го по 4-й дни.

VBAP:

Винкристин - 1 мг/м² в/в в 1-й день.

BCNU - 25 мг/м² или CCNU (Belustin) - 80 мг внутрь в 1-й день.

Адрибластин - 30 мг/м² в/в в 1-й день.

Преднизолон - 60 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни.

9. ABCM

Адрибластин - 30 мг/м² в/в в 1-й день.

BCNU (Carmustin) - 30 мг/м² в/в в 1-й день.

Циклофосфан - 100 мг/м² в/в с 22-го по 25-й дни.

Мелфалан (алкеран) - 6 мг/м² внутрь натошак с 22-го по 25-й дни.

Следующие три протокола содержат высокие дозы кортикостероидов (дексаметазон, метилпреднизолон) и быстродействующие циклоактивные агенты - винкристин и адрибластин. В основе этих программ лежит протокол VAD, широко используемый при резистентности ММ к вышеперечисленным схемам и являющийся методом выбора при агрессивной миеломе и некупирующейся почечной недостаточности*.

10. VAD

Винкристин - 0,4 мг/м² с 1-го по 4-й дни - постоянное внутривенное введение через двухходовый катетер при помощи инфузomата.

Адрибластин - 9 мг/м² с 1-го по 4-й дни - постоянное внутривенное введение через двухходовый катетер при помощи инфузomата.

Дексаметазон - 40 мг внутрь в один прием утром после завтрака с 1-го по 4-й дни, с 9-го по 12-й дни и с 17-го по 20-й дни.

11. VAMP

То же, что в программе VAD, но вместо дексаметазона - метилпреднизолон (метипред) - 1 г/м² внутривенно в течение 5 дней (постоянное введение через инфузomат); в 1-й день вводится только метипред, а со 2-го дня - метипред, адрибластин и винкристин.

12. VCAD

Винкристин - 0,4 мг/м² в день с 1-го по 4-й дни; постоянное в/в введение.

Циклофосфан - 120 мг/м² в день внутрь с 1-го по 4-й дни.

Адрибластин - 7 мг/м² в день с 1-го по 4-й дни; постоянное в/в введение.

Дексаметазон - 40 мг в день внутрь с 1-го по 4-й дни.

Перерыв - 28 дней.

Дозу циклофосфана в программе VCAD иногда существенно увеличивают (до 2,0 - 3,0 г/м² за 4 дня).

Эффективность программы VAD и ее аналогов предполагает проведение повторных курсов для предотвращения рецидивов. При этом часто возникают непредсказуемые трудности в связи с необходимостью повторных пункций подключичных вен, непереносимостью высоких доз кортикостероидных гормонов, кардиотоксичностью и т.д. Поэтому после достижения объективного эффекта после двух курсов VAD можно прибегнуть к лечению по следующим программам:

Винкристин - 1,5-2 мг в/в в 1-й день.

Адрибластин - 10 мг в день в/в с 1-го по 7-й дни или с 1-го по 9-й дни.

Преднизолон - 60 мг в день внутрь с 1-го по 7-й дни, затем - снижение по 5 мг в день до отмены.

Или то же, что в предыдущей программе + циклофосфан в/в или внутрь - 2,0-3,0 г на курс в течение 7-10 дней дробно.

Г. Преодоление резистентности к полихимиотерапии

Резистентность к протоколам VAD, VAMP и VCAD является признаком полирезистентности опухоли к химиопрепаратам [78]. Верапамил при постоянном введении через катетер в дозе 10 мг/24 ч в течение 120 ч может помочь в преодолении резистентности. Однако кардиотоксический эффект ограничивает его применение.

С этой же целью пытаются использовать циклоспорин А, тамоксифен, интерлейкин-2, моноклональные антитела к гликопротеину полирезистентности Р-170 и к главному ростовому фактору плазмocитов - IL-6, а также INF α и γ .

В ряде зарубежных клиник проходит испытание при миеломе новый препарат PSC 833 (valsopodar) - аналог циклоспорина А, направленный на преодоление полирезистентности при различных гемобластозах.

Короткие эффекты у 20-30% VAD-резистентных больных можно получить, используя следующие протоколы.

* Аналогами VAD - программы являются курсы DVD и VLAD, в которых используются липосомальные аналоги адриабластина (doxyl, saelyx). Эти программы не требуют постоянного введения с помощью инфузomата ни винкристина, ни антрациклинов; оба препарата вводят болюсно в/в в 1-й день курса (1,4 мг/м² и 30-40 мг/м² соответственно).

1. EDAP

Цисплатин - 25 мг/м² в день постоянно в/в через инфузомат с 1-го по 4-й дни.
 Этопозид - 100 мг/м² в день постоянно в/в через инфузомат с 1-го по 4-й дни (как цисплатин).
 Цитозар - 1,0 г в день в/в в течение 2 ч в 5-й день.
 Дексаметазон - 40 мг в день внутрь с 1-го по 5-й дни.
 G- или GM-CSF - 250 мкг/м² в день подкожно с 6-го дня курса.

2. DC - IE

Дексаметазон - 40 мг в день внутрь с 1-го по 4-й дни.
 Циклофосфан - 1000 мг/м² в/в в 5-й день.
 Идарубицин - 5 мг/м² в день в/в с 8-го по 10-й дни.
 Этопозид - 100 мг/м² в день в/в с 8-го по 10-й дни; постоянное в/в введение через инфузомат или 200 мг/м² внутрь в два приема в те же дни.
 Иммуноглобулин - 0,4 г/кг в/в на 11-й день.
 G- или GM-CSF - 250 мкг/м² в день подкожно с 12-го по 20-й дни курса.

3. CEVAD

Циклофосфан - 1000 мг/м² в/в в 6-й день.
 Этопозид - 50 мг/м² в день в/в постоянно через инфузомат с 1-го по 4-й дни (всего 200 мг/м²).
 Винкристин - 0,4 мг в день в/в постоянно через инфузомат с 1-го по 4-й дни (всего 1,6 мг).
 Доксорубицин - 9 мг/м² в день в/в постоянно через инфузомат с 1-го по 4-й дни (всего 36 мг/м²).
 Дексаметазон - 40 мг в день внутрь с 1-го по 4-й дни (всего 160 мг).

4. DCEP

Дексаметазон - 40 мг внутрь с 1-го по 4-й дни.
 Цисплатин - 15 мг/м² в день - постоянное в/в введение через инфузомат с 1-го по 4-й дни.
 Циклофосфан - 300 мг/м² в день - постоянное в/в введение через инфузомат с 1-го по 4-й дни.
 Этопозид - 30 мг/м² в день - постоянное в/в введение через инфузомат с 1-го по 4-й дни.

5. VID

Винкристин - 2 мг в/в в 1-й день.
 Идарубицин - 10 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни.
 Дексаметазон - 40 мг внутрь с 1-го по 4-й, с 9-го по 12-й и с 17-го по 20-й дни.

6. NOP

Митоксантрон - 4,0 мг/м² в/в (капельно) с 1-го по 4-й дни.
 Винкристин - 0,4 мг/м² в/в - постоянное введение через инфузомат с 1-го по 4-й дни.
 Преднизолон - 250 мг в день внутрь с 1-го по 4-й и с 17-го по 20-й дни.

7. Метилпреднизолон

Метилпреднизолон - 2,0 г в/в (капельно) через день в течение 4 недель, затем - 1-2 раза в неделю.

8. CP

Циклофосфан - 600 мг/м² в день в/в с 1-го по 4-й дни.
 Преднизолон - 50 мг/м² в день внутрь с 1-го по 4-й дни или дексаметазон 40 мг в день внутрь с 1-го по 4-й дни (как в программе VAD).

9. Пульс-терапия дексаметазоном

Дексаметазон - внутрь в тех же дозах, как в программе VAD.

10. Циклоплатам [5, 13]

Недавно было показано, что более 30% VAD-резистентных больных могут ответить на лечение отечественным производным платины III поколения - **циклоплатамом** (медиана продолжительности эффекта - 6 месяцев).

Циклоплатам - 60 мг/м² в/в (капельно) на 400 мл 5% р-ра глюкозы в 1-й день.

Преднизолон - 60 мг в день внутрь в течение 5-ти дней с постепенной (5 мг в день) отменой.

Перед началом лечения и после его окончания вводится в/в 1,5–2,0 л физиологического раствора.

Обязательно применение антиэметиков за 15 минут до введения циклоплатама (латран 2% - 4 мл или навобан 5 мл на 100 мл физиологического раствора в/в капельно).

Интервалы между курсами - от 1 до 3-х месяцев, в зависимости от состояния больного и показателей периферической крови.

В связи с выраженным миелотоксическим действием препарата 70% больных нуждаются в переливании тромбоцитов на 2-3-й неделе после курса терапии. Лечение проводится на фоне антибиотиков (предпочтительны пероральные хинолоны и макролиды).

Применяются также с минимальным эффектом программы, разработанные для лечения лимфосарком, в том числе с цитозаром, цисплатиной, митоксантроном, блеомицином и др.

11. Талидомид и другие “иммунорегуляторные” препараты [18, 20, 24, 27, 35, 36, 58, 64, 75]

В течение последних 5 лет в Америке и в Европе для преодоления резистентности при миеломе используется препарат талидомид, синтезированный в Германии в 1957г. и широко применявшийся в мире (кроме США и СССР) как седативное и слабое снотворное средство, а затем запрещенный из-за доказанного тератогенного эффекта.

Талидомид не зарегистрирован в России.

Механизм противоопухолевого эффекта препарата состоит в блокаде ангиогенеза за счет снижения продукции VEGF, bFGF, MP.

Вследствие блокирования этих интерлейкинов строма костного мозга снижает продукцию IL-6 и TNF α . В результате падает пролиферативный потенциал опухоли и активируется апоптоз. Талидомид и его аналоги (Revimid, Actimid), судя по последним данным, способны преодолевать резистентность ММ к мелфалану, доксорубину и дексаметазону.

Стандартная дозировка талидомида - 200 мг в день внутрь ежедневно с постепенным увеличением дозы по 200 мг в день каждые две недели до 800 мг в день. Побочные эффекты (запор, слабость, сонливость, головокружение, нарушение координации, тремор, отеки, рвота, сыпь, головная боль, тромбозы глубоких вен) нередко вынуждают прерывать лечение до достижения максимальной дозы.

У отдельных больных зарегистрирован объективный противоопухолевый эффект (около 30 %).

Талидомид и его аналоги широко используются для инициальной терапии ММ в комбинации с химиопрепаратами и кортикостероидными гормонами, в том числе в программах интенсивной полихимиотерапии. Место препарата в лечении ММ будет определено после окончания многочисленных испытаний на убедительном материале в ближайшие годы. У терминальных полирезистентных больных он может применяться уже сейчас в качестве "терапии спасения", тем более что его седативный и снотворный эффекты в этих ситуациях психологически оправданы для пациентов и лечащих врачей.

Сообщается об успешном испытании следующих препаратов из группы "иммунорегуляторов":

- Arsenic trioxide (мышьяк) - Trisenox в комбинации с высокими дозами аскорбиновой кислоты.
- 2-ME2 (2-метоксиэстрадиол).
- PS-341- ингибитор протеазом.
- Моноклональные антитела.
- Против CD20 (мабтера), VEGF, синдикана, молекул адгезии и др.
- Генасенс, блокирующий bcl-2 - регулятор апоптоза.

Д. Интенсивная терапия ММ (High dose chemotherapy - HDC или HDT)

Современная тенденция в терапии множественной миеломы - раннее использование высокодозной химиотерапии мелфаланом с аутотрансплантацией стволовых клеток периферической крови или ТКМ [7, 15, 17 22]. Общая и безрецидивная выживаемость больных, подвергшихся такому лечению, по сравнению со стандартными методами химиотерапии в большинстве опубликованных серий выше на 10-20 месяцев [23, 37, 40, 42, 44, 49, 56, 66, 67, 69, 77, 81].

Опыт последних 3 лет показал, что оптимальные результаты HD наблюдаются у пациентов с ранними стадиями заболевания (I и II стадии) при низкой степени риска (нормальные показатели $\beta 2$ -м; отсутствие хромосомных аномалий, особенно моносомии хромосомы 13 или делеции 13q), хорошо ответивших на первую линию химиотерапии, не получавших алкилирующие препараты. Применение алкилирующих агентов и препаратов нитрозомочевины приводят к миелодисплазии, препятствующей забору достаточной для аутотрансплантации дозы стволовых клеток CD34. Поэтому кандидаты на HD начинают лечение с программы VAD. Результаты лучше у женщин; молодых пациентов (до 65 лет); при изотипе моноклонального белка не IgA.

Существуют разные программы полихимиотерапии с использованием G-CSF для забора стволовых клеток. Обычно при помощи цитафереза получают такое количество CD34-клеток, которое достаточно для двух трансплантаций (тандемная аутотрансплантация), хотя преимущества двойной трансплантации перед одиночной не доказаны.

HD проводится внутривенным мелфаланом в дозе 200 мг/м² с последующей трансплантацией PBSCs. Повторно та же процедура повторяется через 3- 6 месяцев.

У пациентов с полным ответом ремиссия поддерживается постоянным введением INF α подкожно 3х10⁶ ЕД через день и использованием специальных вакцин, усиливающих противоопухолевый ответ собственных Т-лимфоцитов.

У больных с плохими прогностическими параметрами после двух трансплантаций проводят терапию консолидации и поддержания циклами DSER. При наличии донора возможна аллогенная ТКМ или стволовых клеток донора в расчете на эффект "трансплантат против миеломы" [80].

HD с ТКМ и трансплантацией стволовых клеток требует таких же условий, как аллогенная ТКМ: современное лабораторное обеспечение, в том числе цитогенетический анализ костного мозга и иммунофенотипирование; стерильный блок; компоненты крови; парентеральное питание; антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты; круглосуточное наблюдение специально подготовленного медперсонала.

Интенсивная терапия множественной миеломы доступна только крупным гематологическим учреждениям, располагающим материальными ресурсами и квалифицированными кадрами.

Полного (биологического) излечения высокодозная терапия с аутотрансплантацией не обеспечивает, так как в стволовых клетках и в костном мозге пациентов всегда присутствуют стволовые клетки опухоли. Существующими

методами очистки добиться их элиминации не удается.

Привлекательной стороной HD с трансплантацией является высокий процент полных ремиссий и длительная безрецидивная выживаемость без цитостатического поддержания, хотя общая продолжительность жизни по сравнению со стандартным лечением практически одинакова [19]. Смертность, связанная с HD при аутологичной трансплантации, колеблется от 2 до 5%, а при аллогенной составляет 20-50% даже при использовании "мягких", немиелоаблативных программ кондиционирования. Аллотрансплантация часто невозможна из-за отсутствия подходящего донора и возраста больных MM. Для аллотрансплантации подходят не более 10% больных MM. Следует учитывать также высокую стоимость проведения HD.

Тем не менее, при постановке диагноза MM у соматически сохраненных пациентов моложе 65 лет желательно максимально полно исследовать прогностические показатели (цитогенетические аномалии - прежде всего делецию 13-й хромосомы; уровни β_2 -м, СРБ), определяющие эффект HD. В прогностически благоприятных случаях (которых не более 30-50%) целесообразно начать химиотерапию с программы VAD и забора PBSCs. После этого можно проводить стандартную химиотерапию до стадии плато и только в случае прогрессирования перейти к HD с аутооттрансплантацией стволовых клеток. Результаты такой тактики не отличаются от раннего проведения HD [19].

Подробности определения показаний для проведения HD, отбора пациентов, методов их обследования, подготовки к забору стволовых клеток или костного мозга; режимы кондиционирования и осуществления самой процедуры, а также результаты высокодозной терапии за истекшие 15 лет суммированы в многочисленных статьях и обзорах, часть из которых приведена в литературном указателе настоящей главы [23, 37, 40, 42, 44, 49, 56, 66, 67, 69, 77, 81].

Локальная лучевая терапия

Локальная лучевая терапия **показана** во всех случаях угрозы патологических переломов в опорных частях скелета (позвоночник; крестцово-подвздошная область; лонные, седалищные кости; тело подвздошной кости над вертлужной впадиной; бедренные, мало- и большеберцовые, плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома.

Локальное облучение используется при наличии ограниченных опухолевых узлов в костях и мягких тканях, радикулярных болях, связанных со сдавлением корешков спинного мозга опухолью или компрессируемыми телами позвонков, на начальных этапах сдавления спинного мозга. Генерализация процесса не должна служить аргументом против применения локального облучения. В стадии терминальной резистентности к химиотерапии и у отдельных первично резистентных больных локальная лучевая терапия является единственным средством реальной помощи.

Дозы облучения отдельных опухолевых очагов должны быть ≥ 50 Гр, что обеспечивает низкую частоту (< 8%) рецидивов в участках облучения по сравнению с облученными в дозе <50 Гр (37%).

Малые дозы облучения "с целью обезболивания" применяться не должны.

Сочетать химио- и лучевую терапию не рекомендуется. После курса химиотерапии до начала облучения требуется перерыв на 3-4 недели; примерно такой же срок необходим после окончания лучевого лечения до начала химиотерапии.

Лечение и профилактика осложнений

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, мокроты с подбором антибактериальных средств. Преимуще-

ство отдается цефалоспорином III и IV поколения (фортум, максипим), карбапенемам (тиенам, меронем), "защищенным" пенициллинам широкого спектра (тазоцин); при необходимости применяют ванкомицин и аминогликозид с минимальной нефротоксичностью - нетромицин. Большая антибактериальная терапия сочетается с антигрибковыми препаратами (низорал, дифлюкан).

Для профилактики рецидивирующих инфекций у иммунодефицитных пациентов на фоне полихимиотерапии можно использовать фторхинолоны, макролиды и сульфаниламидные производные (септрин, бисептол) внутрь. Кларитромицин и азитромицин, судя по последним публикациям, усиливают цитостатический эффект химиопрепаратов.

Очень опасно применение при MM антибактериальных средств, обладающих нефротоксичностью (гентамицин, стрептомицин, канамицин, и др.).

Применяются высокие лечебные дозы иммуноглобулина - 0,2-0,4 г/кг в/в 1 раз в 3 недели; в крайнем случае используется человеческий иммуноглобулин (7-10 доз в/м ежедневно до ликвидации процесса).

Любая инфекция у больных миеломой может привести к развитию ОПН, поэтому в комплекс лечения включают введение жидкости (изотонического раствора NaCl) и обильное питье. Необходимо следить за артериальным давлением и суточным диурезом.

Лечение почечной недостаточности включает диету с ограничением белков до 0,5-1 г/кг в сутки, обильное питье; при задержке жидкости - применение диуретиков; ощелачивание; использование противозотемических препаратов (гемодез, кофитол), анаболиков, энтеросорбентов. Показаны повторные процедуры плазмафереза с удале-

нием 1-1,5 л плазмы 2-3 раза в неделю, гемосорбция, в тяжелых случаях (креатинин свыше 0,7 ммоль/л, нарастающая гиперкалиемия и суточный диурез менее 900 мл) - гемодиализ. Бессолевая диета не рекомендуется. Некупирующаяся в течение 1-1,5 месяцев ХПН предполагает перевод больных на хронический гемодиализ и в перспективе - на трансплантацию почки.

При глубокой анемии необходимы трансфузии эритроцитарной массы для улучшения качества жизни больных. Поддержание уровня гемоглобина выше 100 г/л особенно важно для пожилых больных и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последние годы для лечения анемии у больных с ММ стали использовать эритропоэтин. Рекомбинантный эритропоэтин эффективен у 60-65% больных миеломой. Его назначают в дозе 150-200 МЕ/кг в сутки 3 раза в неделю. Необходимыми условиями успешного лечения являются низкий уровень эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови и адекватное (кратковременное, на несколько часов, пока действует введенный эритропоэтин, повышение уровня внутривенным введением) возмещение дефицита железа, запасы которого малы для компенсации усиленного расходования при стимуляции эритропоэза. Использование эритропоэтина позволяет избежать осложнений трансфузионной терапии.

Синдром повышенной вязкости, а также кровоточивость при высокой гиперпротеинемии и нормальном уровне тромбоцитов успешно лечатся плазмаферезами. Абсолютным показанием для использования массивных плазмаферезов является парапротеинемическая кома.

Ликвидация гиперкальциемии достигается путем комплексной цитостатической и кортикостероидной терапии через 2-3 недели; дополнительную роль играет гидратация больных: рекомендуется капельно вливать большие количества изотонического раствора NaCl (до 3-4 л) и форсировать диурез внутривенным введением фуросемида по 20-40 мг 3 раза в день. Режим максимальной физической активности, лечебная физкультура являются важнейшими средствами предупреждения гиперкальциемии.

Имеются данные о положительном действии бисфосфонатов для предупреждения гиперкальциемии и улучшения репарации костных деструкций (аредиа (памидронат), зомета (золедронат), бондронат (ибандронат), а также кальцитонина (**миокальцик**). Бисфосфонаты и кальцитонин сочетают с периодическим использованием активных метаболитов витамина D3: Оксидевит (Россия) в таблетках или каплях или альфа-D3-Тева (Израиль) в капсулах и витамина Е в качестве

антиоксиданта.

Многочисленные испытания бисфосфонатов у больных ММ показали, что наилучший эффект достигается при внутривенном использовании препаратов. Быстрая ликвидация гиперкальциемии, предупреждение остеолита и остеопороза, значительное уменьшение болевого синдрома связывают с блокадой остеокластов. Недавно было доказано, что памидронат и золедронат блокируют синтез IL-6 и IL-1, активируют апоптоз миеломных клеток, т.е. обладают противоопухолевой активностью [63, 73].

Аредиа и зомета сегодня с успехом применяются при тлеющей миеломе и являются основными препаратами стадии поддержания терапевтического плато. Оптимальные дозы аредиа - 90-120 мг в/в, зометы - 4 мг в/в 1 раз в месяц. Для предупреждения возможной гипокальциемии за 2-3 дня до и в течение 2-3 дней после введения аредиа или зометы желателно принимать ежедневно по 0,5г растворимого Са-форте (Sandoz).

Терапия бисфосфонатами, кальцитонином и витамином D3 требует постоянного контроля уровня Са сыворотки крови и функции почек. Лечение остеопороза и остеолита указанными средствами оправдано после получения стойкого ответа на цитостатическую терапию.

Для устранения осложнений, связанных с **гиперурикемией**, используются милурит в дозе 300-400 мг в сутки и обильное питье щелочных растворов.

Лечение **патологических переломов** при миеломе не должно отличаться от лечения переломов костей у здоровых людей. Главное - хорошая репозиция и фиксация отломков. Сроки консолидации при правильном лечении в большинстве случаев приближаются к нормальным. При переломах в местах крупных опухолевых узлов с большим диастазом отломков применяют хирургический остеосинтез. Большие опухоли верхней трети бедра, плеча, ключицы при сохранности скелета в целом успешно удаляют оперативно с последующим эндопротезированием.

Больным с **компрессионными переломами позвонков и радикулярным синдромом** наряду с основным цитостатическим лечением показаны вытяжение на лямках на шите (угол наклона 30°), ходьба на костылях.

При **синдроме сдавления спинного мозга** с развитием парализа или параплегии необходимо повторное рентгенологическое исследование позвоночника для исключения компрессии спинного мозга опухолью, исходящей из разрушенных позвонков, или соскальзывания тел позвонков (спондилолистез). Уровень миелопатии подлежит обязательному уточнению при помощи МРТ по-

звончика и миелографии, при проведении которой делаются ликвородинамические пробы и анализы ликвора. Следует помнить, что компрессионный синдром может быть обусловлен мягкой тканной эпидуральной миеломой, которая не связана с опухолью в позвонках.

При отсутствии рентгенологических признаков поражения позвоночника опухолевая природа миелопатии не исключается.

Если доказана опухолевая причина компрессии спинного мозга, необходимо интенсифицировать полихимиотерапию (обычно используется протокол VAD или его аналоги), а затем - локальное облучение. При отсутствии эффекта показана хирургическая декомпрессивная ламинэктомия в сочетании с пластическими приемами, обеспечивающими фиксацию позвоночника (спондилодез). В тех случаях, когда признаков опухолевой компрессии спинного мозга нет (отсутствует блок при миелографии; нормальная картина спинномозгового канала и спинного мозга при МРТ-исследовании), оперативное лечение не показано. Параплегия или парализация в этих случаях обычно имеют сосудистый генез и, как правило, необратимы [3].

Всем больным, в том числе находящимся на постельном режиме, постоянно проводят **лечебную физкультуру**, обеспечивающую нагрузку на опорные части скелета. Постельный режим нежелателен, его назначают только при острых болях в связи со свежими переломами костей.

Ношение **корсетов** не рекомендуется, за исключением послеоперационного периода у больных с декомпрессивной ламинэктомией.

Показания к использованию **плазмафереза** при ММ ограничиваются следующими ситуациями:

- Синдром высокой вязкости.
- Кровоточивость при гиперпротеинемии выше 130-140 г/л.
- Некупируемая в течение 2-3 недель почечная недостаточность.

Неоправданное использование плазмафереза в других ситуациях затрудняет оценку эффекта противоопухолевой терапии, углубляет иммунодефицит и не оказывает лечебного эффекта.

Показания к **госпитализации** следует максимально ограничивать в связи с угрозой внутрибольничной инфекции, а также, исходя из деонтологических соображений.

Лимфоплазмочитарный лейкоз (макроглобулинемия Вальденстрема)

В 1944 г. J. Waldenstrom сообщил о 3 наблюдениях с картиной сублейкемического лимфолейкоза, моноклональным IgM (PIgM), высокой вязкос-

тью сыворотки крови и геморрагическим синдромом без тромбоцитопении [66]. Как в первой, так и в последующих работах на эту тему J. Waldenstrom не определил нозологических рамок болезни, рассматривая макроглобулинемию как синдром, присущий ряду нозологических форм, прежде всего лимфопролиферативного характера.

Первое сообщение о макроглобулинемии Вальденстрема (MW) в отечественной литературе принадлежит М.С. Дульцину и Ю.И. Лорие (1958) [7].

Многообразие клинико-морфологических проявлений заболеваний, протекающих с моноклональной макроглобулинемией, даже в группе лимфопролиферативных опухолевых процессов столь велико, что, несмотря на более чем 50-летнюю историю изучения, многие сотни публикаций, точного определения MW как нозологической формы до сих пор нет.

Большинство современных исследователей обходят эту трудную проблему: одни предлагают рассматривать любой лимфопролиферативный процесс с PIgM как MW [37, 50]; другие считают ее частным случаем лимфопролиферативных заболеваний с секрецией моноклонального IgM [1, 12, 39, 42] или даже моноклональных Ig вообще [36, 41]; третьи рассматривают MW не как нозологическую единицу, а как синдром, присущий лимфоплазмочитарным лимфомам (классификация ВОЗ) [35, 24] или лимфосаркомам с макроглобулинемией [6].

Наша позиция по этому вопросу была более подробно рассмотрена ранее [5] и состоит в следующем: **MW должна быть определена как хронический сублейкемический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмочитами и всеми переходными формами клеток и характеризующийся продукцией PIgM.** Локальные внекостномозговые лимфатические опухоли с продукцией IgM (PIgM-секретирующие лимфомы) к этой нозологической форме относить не следует, во всяком случае до стадии костномозговой генерализации, когда они становятся практически неразличимыми. Поскольку соотношение лимфоцитов и плазматических клеток в морфологическом субстрате MW весьма различно, практически невозможно отделить ХЛЛ с секрецией PIgM от классической формы болезни. В этих случаях приходится прибегать к оценке уровня периферического лейкоцитоза, а также учитывать величину М-компонента, который при ХЛЛ с парапротеинемией чаще бывает невысоким. Случаи волосатоклеточного лейкоза с макроглобулинемией трактуются

также двояко. Еще труднее дифференцировать ММ и MW. Эти редкие случаи описываются в рамках как одной, так и другой нозологической формы [4, 14, 63, 65, 68]. Кроме того, описаны больные, у которых «классический» для MW смешанный морфологический субстрат лейкоза и «типичные» клинические симптомы наблюдались при моноклональной продукции IgG или IgA [2, 3, 48].

Методом идиотипического определения поверхностных Ig доказано существование при MW клонов лимфоцитов соответствующих идиотипов, находящихся на разных стадиях клеточной дифференцировки [40, 57]. Эти результаты показывают, что MW по аналогии с ММ представляет собой итог событий, имевших место по крайней мере на уровне пре-В-клеточных стадий моноклонального развития. Но в отличие от ММ при MW «остановка» созревания опухолевого моноклона происходит на более ранней стадии. Клеточный состав MW определяется, по-видимому, конечными этапами дифференцировки, которых достигает основная масса клеток-потомков онкогенно-трансформированных В-клеточных предшественников с коррективами на постоянную изменчивость в процессе опухолевой прогрессии.

Цитокинетика лимфопролиферации при этом заболевании изучена плохо. Судя по отдельным сообщениям, она принципиально не отличается от таковой при плазмцитоме, однако клиническая динамика и в целом большая продолжительность жизни больных позволяют считать, что скорость пролиферации при MW ниже, чем при ММ [59].

Доказано, что терминальная фаза болезни, выражающаяся чаще в локальном опухолевом росте, реже - в терминальном бластозе, представляет собой проявление качественно новой популяции клеток, несущих, однако, Ig-маркеры клона клеток хронической фазы [19].

По нашим данным, частота MW в 10 раз ниже частоты ММ, по данным R. Kyle - в 7 [44]. На долю MW приходится около 2% случаев среди всех гемобластозов. Средний возраст больных составляет 63 года (от 32 до 92 лет у 84 больных в нашей серии). MW встречается редко у пациентов моложе 40 лет. Мужчины составляют 70%.

Этиология. Причины развития MW остаются неясными. Обсуждается ряд факторов: генетическая предрасположенность, связанная, скорее всего с дефектом Т-клеточной супрессорной функции; влияние радиационных воздействий и химических мутагенов. Отдельные описания семейных случаев болезни [16, 29, 51, 58] принято расценивать как доказательство известной генетической предрасположенности к возникновению MW. Серьезных аргументов в пользу индуцирующего влия-

ния лучевого и химического воздействий не получено [27, 67].

Морфологический субстрат MW бывает разным. Чаще в цитологических препаратах костного мозга преобладают крупные лимфоциты с плазматизированной цитоплазмой, в вакуолях которой можно выявить PAS-позитивные белковые включения P₁IgM. Наряду с ними обнаруживаются много моноцитоподобных клеток, напоминающих клетки при инфекционном мононуклеозе, и обычных малых лимфоцитов. Нередко морфологические признаки MW идентичны волосатоклеточному лейкозу. Примерно в половине случаев увеличен процент плазматических клеток. Примесь плазмцитов может достигать 10-20% среди лимфоидных элементов основного субстрата опухоли, причем IgM-секретирующими являются как лимфоидные, так и плазматические и переходные формы клеток. В отдельных случаях увеличен процент лаброцитов (тучных клеток). У некоторых больных морфологическая картина костного мозга не отличается от таковой при ХЛЛ. При исследовании в электронном микроскопе в лимфоидных элементах при MW в отличие от обычных лимфоцитов обнаруживается хорошо развитая эндоплазматическая сеть, в цистернах которой содержится IgM - свидетельство макроглобулинсекретирующей функции клеток.

Гистологически в костном мозге чаще (примерно в 65% наших наблюдений) выявляется диффузная лимфоидно-плазматическая инфильтрация, в остальных случаях на фоне полиморфного костного мозга присутствует лишь примесь лимфоцитов, плазмцитов и переходных клеточных форм. Характерны утолщение стенок, плазматическое пропитывание их стенок, внутри- и внесосудистые скопления белковых масс. В отличие от ММ часто встречается фиброз стромы костного мозга, нередко значительно выраженный. Поэтому трепанобиопсия подвздошной кости и гистологический анализ костного мозга имеют существенное диагностическое преимущество по сравнению со стеральной пункцией, при которой зачастую не удается получить достаточного количества материала для анализа (гипоклеточные образцы костного мозга).

Цитогенетика. В современной литературе представлен анализ хромосомных нарушений, касающийся чуть более 40 случаев MW. У большинства исследованных больных (примерно в 50% случаев) обнаруживаются клоны клеток с различными как числовыми, так и структурными хромосомными аномалиями [20, 34, 55]. Спектр наблюдающихся нарушений довольно широк. Чаще других в числовые изменения вовлекаются хромосомы 10, 11, 12

и 20. Лишь в отдельных случаях наблюдаются структурные аномалии кариотипа, свидетельствующие о В-клеточной природе MW: t(8;14) и t(14;18), в результате чего происходит активация c-myc- или bcl-2- онкогенов [53, 61].

Иммунофенотип. Клетки опухолевого субстрата при MW экспрессируют PIgM как на своей поверхности (sIgM), так и внутри цитоплазмы (ciIgM) [57]. Экспрессия sIgM существенно превалирует. В части клеток ciIgM вообще не определяется. Имеет место выраженная экспрессия таких В-клеточных антигенов, как CD19, CD20, CD22, CD79a. Клетки слабоположительны на наличие CD10 (может отсутствовать), CD21, CD25, CD38, CD11c. Экспрессия CD5 нехарактерна.

Иммунохимический анализ белков сыворотки крови и мочи. Выявление и иммунохимическая характеристика IgM имеют свои особенности, связанные со структурными и функциональными параметрами исследуемого белка.

IgM при MW характеризуется разнообразными нарушениями сборки молекулы. В отличие от нормальных пентамерных молекул секретируются моно-, ди-, три- и тетрамеры IgM в разных соотношениях. Кроме того, определяются свободные легкие (L) цепи соответствующих PIgM - белок Бенс-Джонса (BJ). Как и нормальный IgM, сывороточный PIgM склонен комплексоваться с нормальными Ig других изотипов и другими белками плазмы.

Частота протеинурии BJ колеблется от 55 до 80% [28, 39, 42, 50]. По нашим данным, она составляет около 60%. При этом количество белка в моче, определяемое методом Брандберга-Робертса-Стольниковца, редко превышает 200 мг в сутки, а у 40% больных он вообще отсутствует. При использовании иммуноизотахоэлектрофореза - метода выбора для выявления минимальных количеств моноклональных L-цепей Ig в моче - частота выявления BJ-протеинурии резко возрастает и приближается к 100% [10].

Клиническая симптоматика MW определяется с одной стороны, лейкомической пролиферацией специфических лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах (нередко и в других органах и тканях), с другой - наличием в сыворотке крови PIgM и нередко белка BJ в моче. Частота отдельных симптомов не одинакова и представлена в табл. 7.

Картина крови нередко остается нормальной в течение нескольких лет, постепенно развивается более или менее выраженная анемия, патогенез которой изучен недостаточно. Кроме возможного лейкомического подавления эритропоэза, иногда играют роль повышенный гемолиз (пример-

но в 5% случаев) и кровопотери вследствие развития геморрагического синдрома. Давно обращено внимание на снижение уровня железа в сыворотке крови больных MW [21]. В момент постановки диагноза дефицит железа наблюдается в 25% случаев (см. табл. 7). Патогенез его не изучен. Однако высоко вероятно нарушение всасывания железа в тонкой кишке. Кроме того, определенное значение в снижении показателей красной крови у ряда больных имеет увеличение количества плазмы (гиперплазматическая гиперволемиа различной степени выраженности), связанное с повышением онкотического давления за счет макроглобулинов, которые, в отличие от других Ig, не покидают сосудистое русло и не определяются в тканях [11].

Нередко наблюдается лейкопения с нейтропенией (около 10% случаев), чаще количество лейкоцитов бывает нормальным и довольно редко (менее 5% случаев) - повышенным. В формуле крови, как правило, нет изменений. Иногда преобладают лимфоциты, в ряде случаев наблюдается абсолютный моноцитоз. В момент постановки диагноза тромбоцитопения регистрируется нечасто; по мере прогрессирования болезни она обычно нарастает. РОЭ не всегда резко увеличена: почти в 15% наблюдений ее цифры не превышают 30 мм/ч.

Среди **клинических проявлений**, обусловленных циркуляцией в крови макроглобулина, нередко первыми и ведущими являются синдром повышенной вязкости и геморрагический синдром [13, 26].

Синдром повышенной вязкости (СПВ) встречается у 40% больных MW. По сравнению с MM и другими лимфатическими опухолями с секрецией PIgM, при MW он наблюдается чаще и выражен значительно резче. Клинические характеристики СПВ описаны в главе, посвященной множественной миеломе. Самый частый симптом СПВ - кровоточивость - характерен, в первую очередь, для слизистых носа и десен, в то время как кровотечения после хирургических вмешательств и из желудочно-кишечного тракта наблюдаются крайне редко.

Макроглобулинемическая ретинопатия, по нашим данным, регистрируется у 42% больных MW.

СПВ - это результат циркуляции в сосудистом русле больших пентамерных молекул PIgM и/или их агрегатов с другими белками крови в высоких концентрациях.

Следует указать, что проявления СПВ не всегда совпадают с лабораторными данными (см. табл. 7) [3, 9, 25, 44]. Обычно клинические симптомы появляются лишь тогда, когда показатель

Частота основных симптомов у 84 больных MW в момент постановки диагноза
(собственные наблюдения)

Симптомы	Частота, %
Лимфоидная (лимфоидно-плазмноклеточная) инфильтрация костного мозга	100
Увеличение периферических лимфатических узлов	26
Увеличение селезенки	30
Увеличение печени	31
Гиперлейкоцитоз ($>9 \times 10^9/\text{л}$)	4,8
Абсолютный лимфоцитоз	12,8
Анемия (при нормальном уровне Fe в сыворотке крови и отсутствии гемолиза):	
90-120 г/л	67
<90 г/л	40
Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$)	18
Гиперпротеинемия (>90 г/л)	60
Ускорение РОЭ (>30 мм/ч)	87
М-компонент при электрофорезе:	
на бумаге	71
в агаре	100
Моноклональный IgM	100
Белок ВJ в моче (по данным иммуноэлектрофореза)	56
Повышение вязкости крови:	
>8 мПАС	47,5
<10 мПАС	17
Клинические проявления повышенной вязкости	40,4
Кровоточивость (без тромбоцитопении)	33
IgM-ретинопатия	38
Потеря массы тела	49
Периферическая нейропатия	12
Артралгии, артропатии	12
Кожный зуд	2,4
Остеодеструкции	6
Снижение уровня Fe в сыворотке крови	25,5

Примечание. IgM-секретирующие лимфомы, лейкозы и лимфомы с двойной парапротеинемией (PIgM+PIgG), а так же «доброкачественная» моноклональная макроглобулинемия в данную таблицу не включены.

вязкости крови превышает свой нормальный уровень в 3-4 раза, а концентрация PIgM в сыворотке составляет более 30 г/л [25, 44]. Кроме того, СПВ не всегда возможно дифференцировать с нарушениями микроциркуляции, связанными со значительной гиперволемией и избытком иммунных комплексов, повреждающих сосуды.

Геморрагический синдром. Кровоточивость без тромбоцитопении, связанная с нарушениями гемостаза, считается характерным, но не обязательным симптомом при MW и регистрируется у 20-30% больных [8, 45, 56]. При этом лабораторные признаки гемокоагуляционных нарушений обычно регистрируются в 2 раза чаще. Наиболее

типичными проявлениями геморрагического синдрома при MW являются признаки микроциркуляторных нарушений в системе гемостаза - носовые и десневые кровотечения, как правило, не нуждающиеся в симптоматической медикаментозной коррекции и купирующиеся на фоне объективного улучшения в процессе проведения плазмаферезов и/или адекватной цитостатической терапии основного заболевания.

В патогенезе кровоточивости главную роль играет гиперпротеинемия с резким повышением вязкости крови, замедлением кровотока, тромбозами, стазами и разрывами мелких сосудов. Существует прямая корреляция между уровнем PIgM

в сыворотке крови и клиническими проявлениями геморрагического синдрома [8]. Кроме того, ответственными за возникновение кровоточивости являются сочетанные нарушения тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, пусковым механизмом которых опять-таки служат гиперпротеинемия и макроглобулинемия. Окутывание тромбоцитов «муфтой» белка приводит к их функциональной неполноценности: изменяются агрегационно-адгезивная функция и реакция освобождения III пластиночного фактора, нарушается тромбопластинообразование, удлиняется время кровотечения и протромбиновое время. Гипервязкость крови, по-видимому, усиливает функциональные аномалии тромбоцитов. Избыток макроглобулина блокирует и коагуляционный гемостаз на разных его этапах, ингибируя различные факторы свертывания (VIII, V, VII, X) или выступая в роли антикоагулянта.

Криоглобулинемия. Частота простой и смешанной криоглобулинемии (как правило PIgM → PIgG) при MW составляет 10-20% [25, 42, собственные наблюдения], распределяясь поровну на каждый тип. Ряд авторов указывает на превалирование криоглобулинемии I типа [25, 39, 42, 50]. Моноклональные IgM нередко проявляют антигательную активность против белков сыворотки крови: по нашим данным, PIgM образуют иммунные комплексы с IgG в 38%, с альбумином - в 8,5%, с IgA в - 2,1% случаев [3].

Криоглобулинемия не всегда проявляется клинически (менее 5% наблюдений). При типе I ее симптомы обычно соответствуют СПВ, а при типе II - иммунокомплексной патологии в различных ее вариантах вплоть до возникновения картины тяжелого иммунокомплексного васкулита с поражением кожи, центральной и периферической нервной системы, почек, печени, сердца и др. [18, 33].

Болезнь холодовой гемагглютинации (БХГА). Примерно в 2% случаев MW ее сопровождает хроническая форма БХГА, являясь при этом вторичным синдромом опухолевой лимфопрлиферации, а не самостоятельной нозологической единицей. Синдром БХГА характеризуется наличием в сыворотке больных большого количества полных агглютининов, максимально активных при -4°C, но проявляющих свое действие в диапазоне от -30°C до +30°C, а иногда даже при +37°C. Холодовые антитела при этом направлены против антигенов оболочки эритроцитов I или, реже, i. Характерные клинические признаки (анемия, синдром Рейно, акроцианоз, холодовая крапивница, панагглютинация эритроцитов, высокая РОЭ) возникают, как правило, при охлаждении и только

в тех случаях, когда титр холодовых антител очень высок (обычно больше 1:2000). В крови здоровых людей холодовые агглютинины присутствуют в низких титрах (1:8 - 1:64). IgM-гемагглютинины, как правило, принадлежат к к-типу.

Синдром недостаточности антител. Снижение гуморального иммунитета и развитие синдрома недостаточности антител имеют тот же патогенез и встречаются почти с такой же частотой, как и при MM (в 50% случаев), хотя большинство исследователей отмечают меньшую степень депрессии NIg. По мере прогрессирования заболевания уровень NIg закономерно снижается. Для MW, пожалуй, более характерно снижение IgA, чем IgG, что может объяснять высокую частоту инфекционных осложнений, особенно со стороны верхних дыхательных путей. В патогенезе пневмоний придается большое значение и гемодинамическим нарушениям, обусловленным повышенной вязкостью и повреждением мелких сосудов легких [11].

Периферическая сенсорная нейропатия встречается у 5-10% больных MW [38, 54]. Она выражается в нарушениях тактильной и болевой чувствительности по типу «перчаток» и «носков», парестезиях. Чаще в процесс вовлекаются нижние конечности. Обычно имеет место медленно прогрессирующее течение неврологических расстройств. Морфологические и лабораторные исследования в подобных случаях выявляют клеточную (лимфоидно-плазмочитарную) инфильтрацию нервных волокон, амилоидоз, отложения (депозиты) PIgM, в основном к-типа, в эндо- и периневрии, картину иммунокомплексного полиневрита [54, 62, 64]. Допускается механизм иммунологического взаимодействия PIgM с антигенами нервной ткани [22, 46]. Каждый из указанных механизмов повреждения нервных волокон в отдельности или в разных сочетаниях способен вызывать их демиелинизацию.

Парапротеинемический нефроз. Клинические симптомы нефропатии при MW обычно менее выражены, чем при MM, и встречаются довольно редко. Причиной этого является невысокий уровень экскреции белка BJ. Почечная недостаточность нетипична. В отличие от MM в патологический процесс чаще вовлекается клубочковый аппарат почек. Наиболее грозным проявлением IgM-нефропатии является нефротический синдром, встречающийся крайне редко [43, 52, собственные наблюдения] и сопровождающийся отеками, гипопропротеинемией, стойкой протеинурией, гиперхолестеринемией, симптомами сосудистых почечных поражений (гипертония, ретинопатия), почечной недостаточностью. Обсуждается

несколько причин развития нефротического синдрома при MW. Одной из них является амилоидоз [30, 31, 43]. Рассматривается и механизм пассивного отложения P₁IgM в эндотелии базальной мембраны клубочкового аппарата с формированием так называемых гломерулярных тромбов [52]. Исходя из собственного опыта, авторы полагают, что причиной поражения почек в подобных редких случаях является преимущественно иммунокомплексный диффузный гломерулонефрит - результат антительной активности P₁IgM с формированием циркулирующих иммунных комплексов, способных откладываться на гломерулярной базальной мембране в виде гранулярных депозитов. Патоморфологические изменения в почечных биоптатах соответствуют при этом картине мезангиокапиллярного гломерулонефрита с частым формированием тубуло-интерстициального компонента. По-видимому, иммунокомплексный васкулит является основным патогенетическим звеном в развитии гломерулопатии при MW.

Амилоидоз. Выявляется менее чем в 5% случаев MW [32, 39]. Клинические проявления амилоидоза при MW такие же, как при MM.

Патогенез артропатий и кожного зуда при MW принято связывать с лейкемической инфильтрацией, отложениями амилоида и иммунокомплексными поражениями сосудов дермы и синовиальных оболочек.

Частый клинический симптом - значительное **снижение массы тела** - отмечается всеми исследователями, начиная с J. Waldenström. Патогенез его изучен недостаточно. Не исключено, что при MW чаще чем это принято считать, поражается лимфатический аппарат желудочно-кишечного тракта [17].

Повышенная частота эпителиальных опухолей у больных MW обсуждается в литературе с начала 70-х годов и, видимо, может считаться доказанной [3, 9, 50]. Не исключено, что MW повышает риск развития второй опухоли независимо от результатов лечения. Известны многочисленные описания MW и рака различных органов. Частота прижизненно распознаваемых комбинаций MW - рак составляет 15,5 % случаев в нашей серии и 20% в исследованиях M. MacKenzie, H. Fudenberg [50]. При этом в подавляющем большинстве случаев диагностируется базальноклеточный рак кожи.

Диагноз MW не всегда прост. Это связано с существованием большой группы различных заболеваний, сопровождающихся развитием неопухолевой (ассоциированной) макроглобулинемии (гепатиты, гемолитические анемии и др.), а также с неоднородностью морфологического субстрата

болезни.

Для распознавания MW практически необходимыми и достаточными являются два критерия: морфологическое доказательство преимущественно костномозгового лимфопролиферативного процесса и выявление моноклональной макроглобулинемии.

Цитологическое исследование не всегда информативно в связи с трудностью получения достаточного количества костного мозга при пункции вследствие фиброза стромы. Поэтому трепанобиопсия используется с диагностической целью при макроглобулинемии значительно шире, чем при MM.

Гистологическое исследование увеличенных лимфатических узлов на ранних стадиях MW тоже не у всех больных выявляет достоверные признаки их опухолевой трансформации. Методом прижизненной биопсии печени более чем у 50% больных обнаруживают неспецифические изменения, по которым дифференциальный диагноз между MW и хроническим гепатитом невозможен [1].

Выявление белка BJ помогает распознать MW, так как его наличие является грозным признаком, почти патогномичным для злокачественной лимфопролиферации. При его отсутствии динамика показателей (клинико-гематологических и иммунохимических) без использования цитостатических средств является единственным критерием, позволяющим судить об опухолевой или неопухолевой природе макроглобулинемии.

Особое место в дифференциальной диагностике занимают макроглобулинемии неясного генеза с явной аутоантительной активностью М-парапротеина (эссенциальная криоглобулинемия II типа, БХГА с моноклональными IgM-антителами), а также формы, ассоциированные с заболеваниями, в патогенезе которых предполагается или доказан механизм аутоиммунной агрессии (хронический активный гепатит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит и др.).

Иммунодепрессивная, в том числе цитостатическая терапия подобных форм, приводит к ограничению или регрессии моноклональной пролиферации, какой бы она ни была, и тем самым отодвигает на неопределенный срок возможность распознавания опухоли. При недостаточной терапии или безуспешном лечении больные умирают, как правило, раньше, чем размеры лимфопролиферации достигают того предела, за которым морфологический диагноз становится несомненным. Категорическая трактовка подобных случаев не всегда убедительна и возможна.

В целом MW свойственны хроническое, спокойное **течение**, медленная динамика развертывания симптомов, а иногда многолетний бессим-

птомный период. Принято выделять три формы заболевания:

1. бессимптомную;
2. медленно прогрессирующую (продолжительность жизни более 5 лет);
3. быстро прогрессирующую (продолжительность жизни около 2,5 лет) [9].

Частота вялотекущих форм (фаз) достигает 18%, а длительность стабильного клинического плато - 7-9 лет [2]. Острые формы заболевания с гетерогенным клеточным составом, тяжелой миелодепрессией и склонностью к очаговому саркомному росту встречаются редко. Обычно с такими симптомами протекает терминальная стадия (фаза) болезни.

Лечение. MW не требует немедленного назначения терапии. Решение об использовании про-

тивоопухолевых средств принимается только после получения данных, не оставляющих сомнений в диагнозе. Показанием к началу лечения служит появление клинических симптомов болезни или выраженная динамика нарастания PIGM. Цитостатическая терапия MW сочетается с мерами, направленными на устранение симптомов, обусловленных макроглобулинемией (повышение вязкости, кровоточивость), комплексированием PIGM с другими белками крови или его антительной активностью (криоглобулинемия, БХГА, периферическая полинейропатия, диффузный иммунокомплексный гломерулонефрит) и повреждающим действием белка BJ (ХПН).

Цитостатическая химиотерапия. Приводим программы цитостатических режимов, наиболее часто используемых в терапии MW.

ПРОГРАММЫ ХИМИОТЕРАПИИ MW

Лейкеран (хлорбутин) + преднизолон (CP) (Knospe, 1974)

Лейкеран 5 мг/м² внутрь с 1-го по 3-й день.

Преднизолон 50 мг внутрь с 1-го по 3-й день.

Перерыв - каждые 2 недели.

Лейкеран -1,3 мг/м² в зависимости от токсичности.

M2 (Case, 1977)

Винкристин 1,5 - 2 мг внутривенно в 1-й день.

BCNU (Carmustin) 1 мг/кг внутривенно в 1-й день или **CCNU** (Belustin) 80-120 мг внутрь в 1-й день.

Циклофосфан 800-1200 мг внутривенно в 1-й день.

Алкеран (мелфалан) 10 мг внутрь с 1-го по 7-й или с 1-го по 10-й день.

Преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 7-й день, далее равномерное снижение дозы до 21-го дня курса, отмена на 22-й день.

Перерыв - 3-4 недели (после отмены преднизолона).

M2 + доксорубин

То же, что в программе M2 + **доксорубин** внутривенно в 1-й день курса в дозе 30-50 мг/м². Доза доксорубина определяется исходными показателями уровней лейкоцитов и тромбоцитов. При удовлетворительных показателях крови (лейкоциты более 2,5x10⁹/л, тромбоциты более 100x10⁹/л) та же доза доксорубина вводится повторно на 8-й или 14-й день курса.

Доза **преднизолона** в этом курсе может быть повышена до 90-120 мг в сутки в течение первых 7 дней. Снижение дозы рекомендуется проводить с 8-го дня по 5 мг в день до отмены.

Длительность перерыва после проведения курса составляет 3-4 недели и определяется сроками восстановления миелопоэза.

COP (Monserrat, 1985)

Циклофосфан 300 мг/м² внутривенно или внутрь с 1-го по 5-й день.

Винкристин 1 мг /м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день.

Перерыв - 22 дня (счет от 1-го дня курса).

Mini - CHOP (French Cooperative Group, 1986)

Циклофосфан 300 мг/м² внутривенно или внутрь с 1-го по 5-й день.

Адриамицин 25 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Винкристин 1 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день.

Перерыв - 22 дня (счет от 1-го дня курса).

VAD (Barlogie, 1984)

Винкристин 0,4 мг/м² в 1-4-й дни постоянно внутривенно через двухходовый катетер при помощи инфузомата;
Адриабластин 9 мг/м² в 1-4-й дни постоянно внутривенно через двухходовый катетер при помощи инфузомата;
Дексаметазон 40 мг внутрь в один прием утром в 1-4-й, 9-12-й, 17-20-й дни.

Начало следующего курса на 28-й день (счет от 1-го дня курса). В дни приема дексаметазона необходима щадящая диета, прием блокаторов H₂-гистаминорецепторов и антацидных препаратов. Больные нуждаются в профилактической антибактериальной терапии и адекватной гидратации (не менее 2-3 л мочи за сутки).

Флударабина монофосфат (Keating, 1989)

Флударабин 25 мг/м² внутривенно капельно (30-минутная инфузия) 1 раз в день с 1-го по 5-й день.
 Перерыв - 28 дней (по окончании курса). Проводится 4-8 курсов.

Флударабина монофосфат + циклофосфан

Флударабин 25 мг/м² внутривенно капельно (30-минутная инфузия) 1 раз в день с 1-го по 3-й дни.
Циклофосфан 400-500 мг внутривенно, капельно 1 раз в день в те же дни, что и флударабин.
 Перерыв - 28 дней (по окончании курса). Количество курсов определяется индивидуально.

2-хлородеоксиаденозин (Piro, 1988)

Кладрибин 0,1 мг/кг в 1-7-й дни постоянно внутривенно при помощи инфузомата. Если уровень тромбоцитов составляет менее 60х10⁹/л, то суточная доза препарата снижается до 0,05 мг/кг.
 Перерыв - 28 дней (по окончании курса). Обычно проводится 2 курса.

До начала 80-х годов на первом этапе терапии широко использовался лейкеран (хлорбутин) в дозе от 4 до 12 мг в день (в комбинации с кортикостероидными гормонами по 30-60 мг в сутки или без них). Его средняя курсовая доза составляла 300 мг. Недостаточная эффективность лейкерана, резистентность к препарату у большинства больных МВ привели к испытанию других цитостатических средств и программ при этом заболевании. Наилучшей комбинацией в качестве инициальной терапии оказалась программа М2. На собственном опыте мы убедились, что протокол М2 по сравнению с лейкераном, оказывается более успешным у подавляющего числа первично нелеченых больных (90 против 41% соответственно).

После достижения клинко-гематологического улучшения больных переводят на поддерживающее цитостатическое лечение по той же программе. Сроки его проведения и интервалы определяются индивидуально. В отличие от ММ, интервалы проведения курсов полихимиотерапии жестко не регламентированы и, как правило, составляют от 2 до 6 месяцев.

Пациентам, исходно резистентным к монохимиотерапии алкилирующими препаратами, к программе М2 в ее «классическом» варианте, а также в терминальных фазах болезни, назначают другие сложные комбинации цитостатических средств (М2 с доксорубицином, СОР, mini CHOP, VAD) и структурные аналоги пурина (флударабина монофосфат в качестве монотерапии или в сочетании с циклофосфаном [24, 47] 2-хлородеоксиаденозин (кладрибин) [49]).

2-дезоксикоформицин (пентастатин), принад-

лежащий также к семейству пуриновых аналогов, проявил низкую эффективность в терапии МВ [60].

INF α не имеет самостоятельного значения в лечении МВ. В литературе имеются лишь немногочисленные сообщения о его положительном влиянии на процент ответов у рефрактерных к предыдущей терапии больных [15, 23]. Вероятность преодоления полирезистентности с помощью INF α нуждается в дальнейшем подтверждении.

Особое место в терапии МВ принадлежит **плазмаферезу**. У больных с высокой макроглобулинемией, особенно с явлениями синдрома повышенной вязкости, гипervолемией и нарушениями гемостаза, этот метод является неотложным и очень эффективным [9]. Известны наблюдения, когда систематическими плазмаферезами удавалось добиться полной компенсации и поддерживать ее годами без применения химиопрепаратов [3].

При наличии аутоиммунного гемолиза, не купируемого гормональными и цитостатическими средствами, показана **спленэктомия**.

Выживаемость больных МВ варьирует от 36 до 117 месяцев [9], составляя по нашим данным, в среднем, 82 месяца от момента постановки диагноза [3].

Болезни тяжелых цепей

Болезни тяжелых цепей (БТЦ) представляют собой В-клеточные лимфатические опухоли [35, 58] с крайне разнообразными морфологией и клиническими проявлениями. Их характерной особенностью является секреция фрагментов тяже-

лых (H) цепей различных изотипов Ig.

В соответствии с классом H-цепей, синтезируемых опухолевым клоном, выделяют четыре варианта БТЦ: γ , α , μ и δ . К настоящему времени в мировой литературе представлены описания нескольких сотен случаев БТЦ. Самый частый вариант - БТЦ- α (более 200 наблюдений). БТЦ- μ встречается значительно реже (описано около 30 случаев). БТЦ- γ занимает по частоте промежуточное положение (опубликовано чуть более 100 хорошо документированных наблюдений). Кроме того, имеется единственное описание БТЦ- δ [63].

История изучения БТЦ начинается с 1963 г., когда Е.С. Franklin и соавт. впервые диагностировали БТЦ- γ . Подробное описание первого наблюдения было представлено авторами в 1964 г. [26] одновременно с 4 случаями Е.Ф. Osserman и К. Takatsuki [42]. Тогда же появился и термин «heavy chain disease». В отечественной литературе имеется 3 сообщения о БТЦ- γ . Первое из них принадлежит Л.И. Яворковскому и соавт. (1978 г.) [10], второе - Е.В. Чернохвостовой и соавт. (1991 г.) [9], третье - Н.Е. Андреевой и соавт. (1995 г.) [3].

В 1968 г. М. Seligmann и соавт. описали первый случай БТЦ- α [54]. В нашей стране 2 первые публикации принадлежат Е.В. Чернохвостовой и соавт. (1979 г., 1980 г.) [7, 8].

БТЦ- μ впервые диагностирована F.A. Forte и соавт. [24] и, независимо от них, H.S. Ballard и соавт. [12] в 1970 г. В 1976 г. Н.Е. Андреева и соавт. обобщили 7 описаний случаев БТЦ- μ , имевшихся к тому времени в мировой литературе, и сообщили о собственном [1]. Тридцать лет наблюдений дают основание говорить о редкости данного варианта БТЦ: к 1995 г. стало известно лишь о 28 подобных больных [66]. В том же году в отечественной печати представлен последний, ставший 29-м по счету, случай БТЦ- μ [4].

Наконец, в 1978 г. на Международном гематологическом конгрессе в Париже финские исследователи J.A. Vilro и соавт. сообщили об 1 случае БТЦ- δ [63].

БТЦ характеризуются присутствием в сыворотке крови или в моче структурно дефектных H-цепей Ig, лишенных большей части Fd-фрагмента (часть H-цепи, входящая в состав Fab-фрагмента молекулы Ig). Как правило при БТЦ- γ и БТЦ- α отсутствуют и свободные легкие (L) цепи Ig (белок VJ) [25, 58]. Фрагменты Ig при БТЦ являются продуктом аномального клеточного синтеза, а не постсинтетических, в том числе протеолитических, изменений H-цепей. Это было доказано в культуре опухолевых клеток [16] и методом иммунофлюоресценции, выявляющем в клетках отсутствие L-цепей и фрагменты γ - и α -цепей (при БТЦ- γ и БТЦ-

α), а при БТЦ- μ - L-цепи и делетированные μ -фрагменты [27, 69].

Причины серьезных поломок структурных генов, затрагивающих кодирование достаточно обособленных переменного и константного районов Ig, и одновременной блокады синтеза L-цепей (в подавляющем большинстве случаев БТЦ- γ и БТЦ- α) пока объяснить не удастся. Обнаружение у отдельных больных двух клеточных популяций, синтезирующих целые молекулы Ig и только делетированные H-цепи того же Ig, а также выявление мутантных клонов в культуре мышинной плазмоцитомы с аналогичной аномалией синтеза и секреции позволяют думать, что клетки опухоли при БТЦ происходят из одного нормально синтезирующего Ig клона.

Тем не менее, поскольку кодирование H- и L-цепей осуществляется на разных хромосомах, необходимо найти общий механизм, объясняющий блокаду структурных генов в независимых, пространственно разделенных системах. В связи с этим до настоящего времени БТЦ является «головоломной загадкой для цитогенетиков» [56].

БТЦ- γ . Более чем 35-летняя история изучения БТЦ- γ позволяет прийти к заключению о необычайном разнообразии клинической, патоморфологической, а в ряде случаев и иммунохимической картины этого варианта БТЦ, что коренным образом отличает ее от БТЦ- α и БТЦ- μ , имеющих достаточно определенный клинический симптомокомплекс, морфологические особенности и характер моноклональной секреции.

Средний возраст больных в момент постановки диагноза составляет около 60 лет [66]. Однако заболевание может встречаться у детей и пациентов моложе 20 лет [13, 14, 18, 46, 47, 70]. Чаще болеют мужчины, их расовая принадлежность различная.

Клиническая картина, как правило, соответствует таковой при хронических зрелоклеточных лимфатических опухолях (лимфомах/лейкозах) с признаками генерализованного (около 75% случаев) или локального процесса. С наибольшей частотой регистрируется увеличение лимфатических узлов, преимущественно шейной группы (55% случаев), селезенки (60% случаев), печени (60% случаев) [22]. У 20% больных обнаруживаются симптомы поражения глоточного лимфоидного кольца - отек и эритема язычка и мягкого неба, гиперплазия миндалин [22, 58]. Из общих симптомов наиболее характерны эпизоды гипертермии, ночной пот, слабость, потеря массы тела, которые большинство исследователей связывает с проявлениями вторичного гуморального иммунодефицита и рецидивирующими на его фоне инфекци-

онными осложнениями [35, 37, 58].

Морфологическую основу опухоли, как правило, составляют лимфоидные элементы и плазматические клетки (разной степени зрелости), иногда встречается значительная примесь эозинофилов и тучных клеток.

Поражение костного мозга не является правилом. Оно встречается примерно в половине случаев БТЦ-γ, и степень его вовлеченности в процесс бывает различной: от массивной диффузной инфильтрации опухолевыми клетками с их выходом в периферическую кровь до образования небольших единичных скоплений лимфоидных элементов без изменения костномозговой формулы и клеточного состава крови. Зачастую картина костного мозга аналогична таковой при макроглобулинемии Вальденстрема, реже - при множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе.

Чрезвычайный полиморфизм морфологической картины в биоптатах лимфатических узлов, селезенки и костного мозга не является исключением при БТЦ-γ. Напротив, в настоящее время принято считать, что эта нозологическая форма не имеет специфической гистологической картины.

Остеодеструктивный процесс описан только у 4 больных [22, 35, 44, 53].

Нередко при БТЦ-γ в патологический процесс вовлекается ряд нелимфатических органов (щитовидная железа, слюнные железы, кожа, подкожная клетчатка), являясь при этом иногда единственным объектом опухолевой пролиферации [3, 20, 22, 26, 29, 37, 38, 42, 43, 47, 51, 52, 68].

В 25% случаев БТЦ-γ сопровождается аутоиммунными процессами с клиникой ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии или тромбоцитопении, системной красной волчанки, тиреоидита, синдрома Шегрена и др., которые могут быть первыми и единственными на протяжении многих лет проявлениями основного заболевания [9, 19, 22, 32, 36, 37, 40, 41, 47, 64, 67, 68, 71].

Для **картины крови** свойственна нормохромная умеренно выраженная анемия, за исключением случаев, сопровождающихся аутоиммунным гемолизом. Уровень лейкоцитов чаще нормален, но могут наблюдаться как лейкопения, так и лейкоцитоз. В формуле крови, как правило, изменений нет. Иногда преобладают лимфоциты. Могут регистрироваться циркуляция единичных плазматических клеток и эозинофилия. Тромбоцитопения наблюдается не часто и может быть обусловлена аутоиммунным процессом, гиперспленизмом или гораздо реже костномозговой недостаточностью. РОЭ варьирует от нормальных цифр до 100 мм/ч и более [66].

Иммунохимическая диагностика БТЦ-γ

представляет собой известные трудности: "классический" М-градиент на электрофореграмме сызким часто отсутствует (низкая концентрация паракриоточного парапротеина) [5]. Количество БТЦ-γ в сыворотке крови при электрофореграмме варьирует от минимальных, не поддающихся измерению уровней, до 90 г/л [66].

БТЦ-γ представлены всеми четырьмя подклассами IgG, главным образом IgG1 [22].

Практически у всех больных БТЦ-γ (91% случаев, по данным J.-P. Fermand и соавт. [22], секреторный P₁Ig присутствует в моче, хотя и в ничтожных количествах (протеинурия перегрузки).

Секреция белка ВJ больным БТЦ-γ, как правило, несвойственна. Лишь у одного больного с БТЦ-γ обнаружен ВJλ и в сыворотке крови, и в моче [30].

Уровни нормальных Ig A- и M-классов при БТЦ-γ обычно редуцированы. Синдром недостаточности антител с развитием тяжелых септических состояний является одной из основных причин смерти больных.

Течение БТЦ-γ весьма вариабельно: от агрессивного, приводящего к смерти больного в течение нескольких месяцев и даже недель, до многолетнего доброкачественного. Длительные ремиссии наблюдаются редко. В терминальной фазе у некоторых больных регистрируется плазмоклеточная лейкокемия [70].

Примерно в 7-9% случаев при наличии характерной для БТЦ-γ секреции морфологических доказательств лимфатической опухоли получить не удается вообще [22, 56, 67].

Терапия БТЦ-γ не разработана. Ее выбор должен основываться исключительно на клинико-морфологических проявлениях болезни, а присутствие аномального парапротеина не должно влиять на действия врачей [22, 66]. В случае отсутствия каких-либо признаков, свидетельствующих в пользу имеющегося лимфопролиферативного заболевания, или при наличии доброкачественного ограниченного процесса выявление белка БТЦ-γ служит скорее поводом для постоянного наблюдения за пациентом до момента, когда появятся неопровержимые доказательства лежащей в основе этой белковой аномалии опухоли. Применяются разнообразные методы лечения БТЦ-γ: хирургическое иссечение локальных опухолей, локальное облучение, моно- и полихимиотерапия [22, 37, 43]. При неагрессивном течении заболевания и преобладании в цито- и гистологических препаратах зрелоклеточных элементов опухолевого субстрата назначают хлорбутин (лейкеран). Мелфалан (алкеран) в сочетании с преднизолоном предпочтительнее использовать в случаях,

сопровождающихся преимущественной плазмноклеточной пролиферацией. Иногда назначают циклофосфан в качестве монотерапии или в сочетании с винкристином и преднизолоном (режим CVP) [66]. В случае рефрактерности к предложенным протоколам или при исходно агрессивном течении процесса рекомендуется использование программы M2 в сочетании с доксорубицином.

БТЦ-α. Данный вариант БТЦ встречается главным образом у детей и молодых людей обоего пола до 30-летнего возраста, а после 40 лет наблюдается исключительно редко. Около 85% случаев БТЦ-α зарегистрировано в странах бассейна Средиземного моря (Северная Африка, Ближний и Средний Восток, Южная Европа), единичные наблюдения описаны в Северной и Южной Америке, Южной Африке, Северной Европе, на Дальнем Востоке.

Клиника. Поражается система IgA-секретирующих клеток. Известны два варианта БТЦ-α: абдоминальный и легочный. Последняя форма крайне редка. В литературе представлены описания единичных случаев легочной формы БТЦ-α [21, 23, 27, 48, 60]. Она протекает с бронхопульмональными поражениями и медиастинальной лимфаденопатией. Типичная абдоминальная форма характеризуется массивной инфильтрацией lamina propria и подслизистого слоя проксимальных отделов тонкой кишки и мезентериальных лимфатических узлов лимфоидными и плазматическими клетками, среди которых много переходных элементов иммунобластной структуры, макрофагов и тучных клеток. Клиническая картина этой формы БТЦ определяется синдромом нарушенного всасывания: хронической диареей, стеатореей, истощением, отеками, гипокальциемией и гипокалиемией, облысением, аменореей. Эти симптомы сочетаются с эпизодической лихорадкой и приступами болей в животе. Только в редких случаях и на поздних этапах лимфома метастазирует в пределах органов брюшной полости и почти никогда не выходит за эти пределы. Для гемограммы наиболее характерна умеренная анемия, генез которой чаще всего обусловлен дефицитом многих составляющих: железа, фолиевой кислоты и витамина B₁₂. Уровни сывороточных альбумина и липидов практически всегда низкие [48, 66]. Увеличение периферических лимфатических узлов, селезенки и печени не характерно для обеих форм этого варианта БТЦ [11].

Описано лишь три случая БТЦ-α, протекавшие с генерализованной лимфаденопатией [28, 31, 61, 62]. Все они из Японии.

Иммунохимическая диагностика БТЦ-α, как и БТЦ-γ, может представлять известные трудности.

Примерно в половине случаев электрофореграммы сыворотки крови не выявляют аномальных белковых изменений, в остальных - лишь гетерогенная широкая полоса в зоне α₂-β₁-глобулинов может указывать на возможное присутствие в сыворотке патологического белка [2, 55]. Редко делетированные α-цепи имеют более медленную электрофоретическую подвижность (β₂-γ). Концентрация сывороточного P₁Ig, как правило, низкая. В моче белок БТЦ-α обнаруживается редко и в небольших количествах (по аналогии с БТЦ-γ).

Белок ВJ при БТЦ-α никогда не регистрируется.

Фрагменты α-цепей определяются не только в крови и моче, но и в содержимом двенадцатиперстной и тонкой кишки и в слюне больных. Поскольку абдоминальная форма чаще всего регистрируется в странах, население которых страдает от постоянных кишечных инфекций, глистных инвазий и несбалансированного питания, высказывается предположение о патогенетической роли длительного антигенного раздражения в развитии первичной зрелоклеточной лимфоцитарно-плазматической пролиферации IgA-секретирующих клеток кишечника с последующей трансформацией в лимфому высокой степени злокачественности под влиянием неизвестного онкогенного фактора [50, 57]. Однако конкретный специфический патоген, возможно повинный в причинных связях возникновения БТЦ-α, до настоящего времени не установлен: бактериологические, вирусологические и паразитологические исследования не дали положительных результатов [66].

Видимо, БТЦ-α является только одним из вариантов средиземноморской лимфомы кишечника (MALT lymphoma), так как не во всех случаях последней проводились исследования, способные выявить характерную IgA-аномалию [49].

Течение заболевания вариабельное, но, как правило, при отсутствии лечения БТЦ-α быстро прогрессирует.

Современные **терапевтические подходы** основаны на использовании длительной (не менее 6 месяцев) антибактериальной терапии метронидазолом, ампициллином и прерапатами тетрациклинового ряда в том случае, если гистологические и макроскопические данные, полученные при энтероскопии или лапароскопии, укладываются в «реактивную» фазу болезни. Поддерживающее антибактериальное лечение не проводится. В фазе опухолевого роста временный эффект может быть достигнут на терапии хлорбутином (лейкераном), циклофосфаном или мелфаланом (алкераном) в сочетании с кортикостероидными гормонами или облучением области живота в дозе 30 Гр (в течение 4 недель с экранированием зоны

печени и почек). Протокол СНОР может быть альтернативной программой выбора. Терминальные стадии БТЦ-α протекают как иммунобластные лимфомы, их терапия по полихимиотерапевтическим программам, включающим мустарген, доксорубин, производные нитрозомочевина и винка-алкалоиды, практически неэффективна.

БТЦ-μ. Анализ всех 29 случаев БТЦ-μ позволяет сделать вывод об известном единообразии этой формы. Заболевание свойственно главным образом пожилому возрасту (после 50 лет), хотя описаны два пациента, одному из которых было 15, а другому - 39 лет [33, 69]. БТЦ-μ проявляется как алейкемический или сублейкемический лимфолейкоз, обычно без выраженного увеличения периферических лимфатических узлов (примерно в 40% случаев), но с гепато- или спленомегалией (в 71 и 95% случаев соответственно) [65]. В костном мозге почти у всех больных обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация, увеличение процента плазматических клеток, а приблизительно в 60% случаев выявляются характерные вакуолизированные лимфоциты и плазмциты [66]. Менее типичны остеодеструктивные изменения, переломы костей и остеопороз (описаны у 6 больных) [1, 6, 12, 15, 17, 24, 45]. Картина лимфоплазмноклеточной лимфомы наблюдалась у 4 больных БТЦ-μ; в 2 случаях был выявлен амилоидоз; наконец, у 5 больных вообще не было обнаружено признаков лимфатической опухоли [4, 66].

Типичного М-градиента в электрофореграмме сыворотки при БТЦ-μ, как правило, не бывает.

Вторичный гуморальный иммунодефицит регистрируется примерно в половине случаев заболевания.

Характерным **иммунохимическим** признаком БТЦ-μ, в отличие от всех других вариантов БТЦ, является секреция белка ВJ (в 15 из 23 исследо-

ванных образцов мочи). Описано трое больных, у которых помимо белка БТЦ-μ секретировался еще и другой моноклональный Ig, имевший полную молекулярную структуру: в одном случае - IgA [34], в двух других - IgG [39, 59]. Каких-либо специфических черт и особенностей проявления заболевания у этих трех больных, имевших биклональную секрецию, не выявлено.

Средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза БТЦ-μ, по данным Wahner-Roedler и R.A. Kyle [65], составила 24 месяца (с колебаниями от 1 месяца до 11 лет).

Специфического **лечения** БТЦ-μ не существует. Современные терапевтические подходы аналогичны таковым при БТЦ-γ.

БТЦ-δ. Описан всего 1 случай возможной БТЦ-δ с типичной клинико-морфологической картиной плазмцитомы [63].

В заключение следует подчеркнуть, что ключевая роль в диагностике всех вариантов БТЦ основывается целиком на иммунохимическом анализе сывороточных белков. Обычные электрофоретические исследования в большинстве случаев не выявляют типичного М-компонента. Электрофоретическая гетерогенность P₁Ig при БТЦ объясняется большим содержанием углеводов, высокой склонностью к полимеризации и, возможно, истинной гетерогенностью за счет ограниченного внутриклеточного протеолиза, происходящего после синтеза [27]. В некоторых случаях для идентификации свободных Н-цепей недостаточно обычных методов, используемых в клинической иммунохимической лаборатории, и требуется выделение парапротеина, определение его молекулярной массы, расщепление на полипептидные цепи и др. Последние исследования проводятся исключительно в специализированной лаборатории.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Лейкемоидные реакции представляют собой изменения в составе и структуре клеток крови, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, но не трансформирующиеся в ту опухоль, на которую они похожи. К лейкемоидным реакциям, в известной степени, можно отнести и неопухолевые изменения в органах кроветворения, которые могут не проявляться изменениями клеточного состава крови.

Псевдобластные лейкемоидные реакции. Опыт нашей клиники заставляет подчеркнуть положение, выдвинутое И.А. Кассирским, - лейкемоидные реакции, где основную массу клеток в крови или костном мозге составляли бы бласты,

не наблюдаются.

В редких случаях перед выходом из иммунного агранулоцитоза (этот период длится, вероятно, от нескольких часов до суток) в пунктате костного мозга отмечается большой процент клеток с гомогенным ядром, единичными нуклеолами, голубой узкой цитоплазмой без зернистости. Иногда встречаются большие клетки, очень похожие по форме и структуре ядра и величине цитоплазмы на промиелоциты, но со скудной зернистостью. Отсутствие типичных бластов с нежной сетью и равномерностью нитей хроматина не позволяет ставить диагноз острого лейкоза, а дальнейшая динамика процесса рассеивает все сомнения.

Описаны временные бластозы, которые называют "транзиторными лейкомоидными реакциями бластного типа" [Heaton et al., 1981]. Такого рода "реакции" известны у новорожденных с генетическими дефектами хромосом - структурными или типа кариотипа. Чаще они наблюдались в первый месяц жизни у хромосомных мозаиков с синдромом Дауна. Бластные клетки при этом явлении обнару-

живались в крови и в костном мозге в достаточно высоком проценте, они всегда были из линии клеток с ненормальным набором хромосом. Однако спустя несколько недель, состав крови и костного мозга приходил к норме. Такой временный бластоз, полностью исчезающий без цитостатической терапии и сначала расцененный как лейкоз, затем стали относить к лейкомоидной реакции.

МИЕЛОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Промиелоцитарные лейкомоидные реакции могут наблюдаться при выходе из иммунного агнозита: после описанного выше псевдобластного в пунктате обнаруживается огромное число промиелоцитов с обильной зернистостью. Подобную картину можно смешать с острым промиелоцитарным лейкозом, для которого характерны угнетение тромбоцитарного роста, выраженный геморрагический синдром и атипичность промиелоцитов, в данном случае все эти признаки отсутствуют.

Нейтрофильные реакции. При септических состояниях с такой лейкомоидной реакцией всегда бывают явные признаки инфекции (повышение температуры, увеличение РОЭ и т. п.). Своеобразная картина наблюдается при сочетании острой кровопотери и токсикоинфекции, которая сама по себе вызывает нейтрофильный лейкоцитоз - обычно умеренный - менее $20 \times 10^9/\text{л}$ с резким палочкоядерным сдвигом (до 30-40%), но без миелоцитов и обычно даже без метамиелоцитов. В костном мозге при этом отмечается резкое увеличение промиелоцитов и миелоцитов, а соотношение лейко:эритро может достигать 20:1.

Редко нейтрофильные лейкомоидные реакции наблюдаются при ХПН, у больных, находящихся на программном гемодиализе. Число лейкоцитов может быть как пониженным, так и нормальным, отмечается резкий сдвиг формулы белой крови до атипичных форм. В костном мозге нет существенных изменений в соотношении ростков кроветворения. В таких случаях всегда необходимо исключить инфекционный процесс (сепсис, пневмонию, пиелонефрит, гнойные очаги), нередко протекающий у этих больных атипично (например, с невысокой температурой, РОЭ при ХПН резко повышено, нередко до 40-60 мм/ч, грубые нарушения иммунитета не позволяют ориентироваться и на эти показатели). Однако длительное существование лейкомоидной реакции в отсутствии признаков инфекции заставляет искать другие причины, среди которых возможны реакции на диализную мембрану и кровопроводящие магистрали, персестенные бактерии и их антигенов, легко проникающих

через кишечную стенку с нарушенной при этой патологии барьерной функцией.

Реакции 2 и 3 ростков миелопоэза. В редких случаях в ответ на септическое состояние появляется не только нейтрофильный лейкоцитоз, но и тромбоцитоз, хотя он чаще сопровождает лейкомоидные реакции на рак. Лейкомоидные реакции на рак бывают двоякого типа: нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз, реже эритроцитоз (при гипернефроне), умеренное омоложение состава лейкоцитов или миелемия - выход в кровь большого числа эритрокариоцитов разной зрелости как следствие милиарных метастазов рака в костный мозг [Tapie et al., 1960; Romsdahl et al., 1964].

При милиарных метастазах в зависимости от степени вытеснения нормального кроветворения число лейкоцитов может колебаться от умеренной (реже глубокой) лейкопении до небольшого лейкоцитоза, но в крови обнаруживаются наряду со зрелыми нейтрофилами и миелоциты, и промиелоциты, и эритрокариоциты [Г.А. Даштаянц, 1968]. Число тромбоцитов чаще уменьшено, обычно имеется и анемия. В большинстве случаев миелемия сопровождается тяжелым общим состоянием и тяжела прогностически. Однако описаны [Kiely, Silverstein, 1969] и известны нам по собственному опыту случаи метастазов рака (молочной железы, предстательной железы) в костный мозг, при которых больные жили 2-5 лет. Окончательно подтверждает диагноз анализ трепаната костного мозга, реже раковые клетки удается обнаружить в пунктате костного мозга.

Лейкомоидные реакции при остром иммунном гемолизе напоминают острый эритромиелоз, в отличие от которого при бурном гемолизе в крови наблюдаются высокий ретикулоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, иногда с появлением миелоцитов, промиелоцитов, единичных эритрокариоцитов. Сходство с острым эритромиелозом может усиливаться значительным лейкоцитозом (до $40 \times 10^9/\text{л}$ у одного из наших больных), который вызывается не только лизисом эритроцитов, но и назначаемыми в этих случаях глюкокортикосте-

роидами.

Гемолиз может осложнить и острый эритромиелоз, но в этом случае появление атипичных эритрокариоцитов и высокий процент бластных клеток в костном мозге позволяют поставить правильный диагноз (см. Руководство по гематологии, т. 1, 2002, раздел "Острые лейкозы"). В сомнительных случаях диагностике помогает наблюдение в условиях глюкокортикостероидной терапии, которая не дает ремиссии острого эритромиелоза, но ослабляет гемолиз.

Лейкопении изредка возникают в результате быстрого потребления клеток (цитопении потребления), например, при крупозной пневмонии, особенно если в процесс вовлечены две доли легкого. Если больной в ближайшие дни и недели получал цитостатические препараты (или иммунодепрессанты), то даже нетяжелая инфекция может вызвать гранулоцитопению потребления из-за отсутствия у таких больных костномозгового гранулоцитарного резерва.

Длительные глубокие лейкопении характерны для больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, для этих больных "нормой" является показатель $3-4 \times 10^9/\text{л}$. Иногда лейкопения степени формального агранулоцитоза (лейкоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$) может существовать бессимптомно: эти пациенты не подвержены большому инфекционному риску, как при других агранулоцитозах. Вероятной причиной такой лейкопении являются нарушения лейкопоэза вследствие влияния ингибиторов, накапливающихся в крови. Вместе с тем, по-видимому, резервы гранулоцитов достаточны для осуществления противомикробной защиты.

Гаптенный агранулоцитоз в настоящее время чаще всего (до 80% случаев) обусловлен анальгином. Снижение уровня гранулоцитов до единичных клеток происходит за часы, а восстановление - начинается через 10-15 дней. В костном мозге при гаптенном агранулоцитозе на протяжении 2 недель могут полностью отсутствовать все морфологически идентифицируемые клетки этого ряда. Исчезновение гранулоцитарного противомикробного иммунитета приводит к раз-

витию тяжелых инфекционных осложнений (см. раздел "Профилактика и лечение инфекционных осложнений").

Причиной лейкопений различной степени могут быть лекарственные препараты, например тиклопидин, который вызывает глубокую лейкопению в 20 раз чаще, чем новый антиагрегант плавикс. Преходящая лейкопения характерна для вирусных респираторных инфекций.

Острые **тромбоцитопении** возникают после инфекционного шока, всегда сопровождающегося внутрисосудистым микросвертыванием и массивным потреблением тромбоцитов. При этом тромбоцитопения может достигать критического уровня - менее $20 \times 10^9/\text{л}$, иногда появляются единичные геморрагии. В остром периоде лейкоцитарная формула показывает сдвиг до миелоцитов и единичных промиелоцитов, а в моче отмечается высокая альбуминурия, обусловленная и тубулярным некрозом, и массивным белковым распадом. Если диагноз основного заболевания установлен, то подозрения на опухоль системы крови такая гематологическая картина не вызывает. Однако на практике приходится сталкиваться с ситуациями, когда острая тромбоцитопения потребления ошибочно расценивается как проявление алейкемической стадии острого лейкоза. Пункция костного мозга рассеивает все сомнения, ибо бласты в пунктате отсутствуют.

К глубокой тромбоцитопении, реже к лейкопении, может привести алкоголь, употребляемый в большом количестве (в пунктате костного мозга при этом наблюдается уменьшение мегакариоцитов, в трепанате - тенденция к гипоплазии костного мозга).

У части больных, получающих гепарин или низкомолекулярные гепарины (реже), наблюдается гепариновая тромбоцитопения, развивающаяся, как правило, в ближайшие дни от начала гепаринотерапии. Тромбоцитопения при ХПН обусловлена, вероятно, различными причинами: потреблением при хронически протекающем ДВС-синдроме, применением гепарина, реакцией с диализной мембраной и кровопроводящими магистралями, ингибированием кроветворения.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ ЛИМФОЦИТАРНОГО ТИПА

Картина крови, напоминающая ХЛЛ, наблюдается при **инфекционном лимфоцитозе**. Кратковременность этой реакции, случаи заболевания обычно у детей, по-видимому, исключают ее смешение с ХЛЛ. Непродолжительное увеличение числа лимфоцитов крови часто наблюдается при

вирусных инфекциях и после них.

При **ветряной оспе** в крови могут быть изменения, очень напоминающие инфекционный мононуклеоз; если такая ситуация возникает в ремиссии ОЛЛ у ребенка, то лишь скрупулезно точный анализ мононуклеаров позволяет отличить их

бластов (нуклеолы бывают и в тех, и в других) избежать ошибочной диагностики рецидива ЭПЛ.

К лейкоидным реакциям лимфатического узла можно отнести и иммунобластные лимфадениты, отражающие иммунный процесс в лимфатических узлах, возникающий при действии антигена с бласттрансформацией В-лимфоцитов в центре фолликулов и увеличением фолликулов всего лимфатического узла.

Иммунобластные лимфадениты наблюдаются при инфекционном мононуклеозе, адено- и энтеровирусных инфекциях, болезни кошачьей царапины, лекарственных дерматитах, опоясывающим лишаем, системных заболеваниях соединительной ткани, болезни "трансплантат против хозяина" и т.п. В ответ на стимуляцию В-лимфоциты испытывают характерные изменения: ядро клетки резко увеличивается, иногда в несколько раз, ядрышки становятся хорошо видимыми, структура ядерного хроматина приобретает рыхлое, нитевидное, иногда нежонитчатое строение - бластная трансформация. Цитоплазма клеток также увеличивается. В результате узкоплазменный, с плотным ядром лимфоцит становится внешне совершенно другой клеткой, которую раньше называли ретикулярной. Бласттрансформированные лимфоциты (иммунобласты) активно делятся, встречаются и двуядерные иммунобласты.

Наряду с этими клетками, встречается немало плазматических клеток, моноцитов. Клеточная пролиферация уменьшает число фолликулов в результате их слияния, местами создавая картину как бы нарушенного строения лимфатического узла. В целом (и это главное) строение узла сохранено, и фолликулы имеют четкие границы - перифолликулярные зоны.

Однако в сложных, поздно диагностируемых случаях инфекционного мононуклеоза, когда обнаруживаются безболезненные лимфатические узлы на фоне лимфоцитоза в крови, диагноз решает не биопсия лимфатического узла (так как оценка гистологического препарата не проста), а динамическое наблюдение за составом крови. При инфекционном мононуклеозе происходит постепенная, в течение нескольких недель, нормализация формулы лейкоцитов. Точно так же в течение нескольких недель при этом заболевании уменьшаются и лимфатические узлы.

Гистология лимфатического узла при **поствакцинальном лимфадените** иногда напоминает саркому: проникновение иммунобластов в капсулу лимфатического узла, появление значительно числа митозов, если узел удален менее чем через 10 дней после вакцинации [Hart-sock, 1968].

Этот лимфаденит иногда ошибочно принимают за лимфогранулематоз.

Особенно сложна дифференциальная диагностика реактивных лимфаденитов с саркомами, происходящими из В-лимфоцитов и имитирующими гипертрофию и гиперплазию фолликулов.

Лимфадениты при **ревматоидном полиартрите** характеризуются значительным разрастанием фолликулов и их зародышевых центров, но в отличие от фолликулярной лимфомы и В-клеточной лимфосаркомы имеют фолликулы различных размеров и другие признаки, отмеченные Rappaport и др. (1956) (см. разделы "Фолликулярная лимфома" и "Диффузные В-крупноклеточные лимфосаркомы"). При таком реактивном лимфадените увеличение лимфатических узлов симметричное, они почти не отличаются друг от друга.

При **системной красной волчанке** увеличение лимфатических узлов может имитировать и лимфогранулематоз, и саркому. Могут увеличиваться лимфатические узлы на шее, в средостении, а изменения, характерные для красной волчанки, могут отсутствовать, так же, как и признаки суставных и висцеральных поражений. Повышение температуры, увеличение РОЭ, нейтрофилез в равной мере часто встречаются при этих заболеваниях.

Точная верификация диагноза **болезни кошачьей царапины** возможна только при гистологическом изучении увеличенного лимфатического узла. Реактивную природу лимфаденита можно заподозрить по одновременному появлению лимфоцитоза в крови, по анамнезу (связь между появлением увеличенного шейного или подмышечного лимфатического узла и кошачьей царапиной на руках), наличию гиперемизированной дорожки между царапиной и лимфоузлом (не очень частый симптом), наконец, по цитологической картине пунктата лимфатического узла. В отдельных случаях при болезни кошачьей царапины увеличиваются несколько групп лимфатических узлов.

Во многом сходная картина поражения лимфатических узлов развивается при **аллергических дерматитах** лекарственного происхождения [А.С. Рабен и др., 1973]; она наблюдается при выраженном генерализованном поражении кожи; лимфатические узлы разных групп увеличиваются равномерно.

В цитологическом препарате иммунобласт и клетка Березовского-Штернберга четко различаются: последняя имеет большие (до 5-6 мкм) синие ядрышки (см. раздел "Лимфогранулематоз").

В заключение следует сказать, что во всех случаях сомнений (лейкоз или лейкоидная реакция) нельзя назначать цитостатическую или гор-

мональную терапию; надо обследовать больных повторно, но не лечить предполагаемую опухоль до установления точного диагноза.

Инфекционный мононуклеоз

(болезнь Филатова-Пфейфера) представляет собой вирусное заболевание с выраженной бласттрансформацией лимфоцитов, появлением этих своеобразных клеток в крови, реактивным лимфаденитом и увеличением лимфатических узлов и селезенки; встречается чаще у подростков в первые 10 лет жизни, реже - у лиц старше 30 лет, у которых он протекает более тяжело. Возбудитель - вирус Эпштейна - Барр.

Клиническая картина необычайно разнообразна - от едва заметного нарушения самочувствия в связи с легким ринитом до тяжелого, с многодневной фебрильной температурой инфекционного статуса.

Начало заболевания может быть внезапным: высокая температура, боль в горле, грязно-серый налет на миндалинах, увеличение и болезненность заднешейных лимфатических узлов, увеличение селезенки. Как правило еще до появления всех признаков болезни затрудняется носовое дыхание из-за отека слизистой оболочки носа без отделяемого (больной дышит ртом, а насморка нет). Этот симптом важен и для ретроспективной диагностики. В большинстве случаев увеличение лимфатических узлов сопровождается их болезненностью. Кроме шейных, могут увеличиваться и затылочные (*очень* характерно!), подмышечные и реже лимфатические узлы средостения, брюшной полости, паховые; болезненность лимфатических узлов часто неравномерна. Симметричность их увеличения необязательна.

Увеличение селезенки также непостоянный симптом инфекционного мононуклеоза, ее размеры могут быть очень различными, часто при пальпации она болезненна.

Печень вовлекается в процесс в большинстве случаев инфекционного мононуклеоза, но клиника гепатита встречается приблизительно у 10% больных. Печень увеличивается, появляется (не всегда) желтуха - нарастает содержание прямого билирубина. Отмечается гипертрансаминаземия, повышение лактатдегидрогеназы. Описаны случаи смерти больных с инфекционным мононуклеозом от гепатаргии. Нам приходилось наблюдать тяжелый гепатит при этом заболевании, но больные выздоравливали.

Диагностику осложнений инфекционного мононуклеоза затрудняет распространенная крапивница на высоте лихорадки приблизительно у 5 - 8% больных, чаще у девочек.

Описаны неврологические осложнения: серозный менингит, энцефалит [Evans, 1975]. В спинномозговой жидкости при этом обнаруживают атипичные лимфоциты.

Картина крови. Число лейкоцитов обычно увеличивается, иногда до $20 \times 10^9/\text{л}$ и более; возможна и умеренная лейкопения. Специфичны формула крови и морфология мононуклеаров. Число нейтрофилов абсолютно или относительно снижено. В мазке преобладают мононуклеары, имеющие широкую цитоплазму с несколько фиолетовым оттенком, с перинуклеарным просветлением. Форма клеток различная - от круглой до неправильной, свойственной моноцитам. Ядра также одни круглые, другие - полиморфные, моноцитоподобные. Структура ядер лишена грубой глыбчатости, свойственной зрелым лимфоцитам и моноцитам, приближается к гомогенной. У детей ядра этих клеток нередко содержат нуклеолы, которые выражены не столько отчетливо, как в настоящих бластах, имеют менее четкие очертания, лишены ясной голубизны.

Иногда мазок демонстрирует относительный мономорфизм этих своеобразных клеток. И.А. Кассирский называл их вирицитами, подчеркивая вирусную причину их необычной формы. Часто эти клетки называют лимфомоноцитами, поскольку они действительно похожи и на те, и на другие одновременно (название неточно, так как эти клетки не гибрид лимфоцита и моноцита, а лимфоциты).

Число моноцитов возрастает, в них отмечается базофилия цитоплазмы. Поскольку моноциты участвуют в иммунном ответе, они сами, как и лимфоциты, активируясь, претерпевают морфологические изменения. Характерна склонность к эозинофилии, это особенно важный признак при подозрении на бактериальный инфекционный процесс (тяжелым инфекциям свойственна анэозинофилия). Нередко в крови при этом заболевании обнаруживаются и единичные плазматические клетки; РОЭ увеличивается.

В редких случаях инфекционный мононуклеоз осложняется иммунным гемолизом [Woodruff, McPherson, 1976], что значительно утяжеляет состояние больного. При этом в крови на фоне ретикулоцитоза могут появиться эритрокариоциты.

Картина костного мозга при инфекционном мононуклеозе не имеет диагностического значения: можно найти увеличение процента тех же клеток, что и в крови (по данным Г. Маринеску, до 60%). Попытка отвергнуть острый лейкоз с помощью костномозговой пункции может еще больше затруднить диагностику, так как костный мозг покажет "бластную метаплазию", если клетки инфек-

ционного мононуклеоза уже ошибочно были расценены как бласты. Кроме того, в костном мозге эти клетки могут быть еще моложе, чем в крови, особенно у детей (настоящих бластов там нет).

Если не диагностировать острый лейкоз без обнаружения десятков процентов типичных бластов, то путаница в дифференциации инфекционного мононуклеоза с острым лейкозом станет невозможной. Клиническая и гематологическая картина малопроцентного острого лейкоза не имеет ничего общего с инфекционным мононуклеозом.

Гистологическая картина увеличенных лимфатических узлов при инфекционном мононуклеозе указывает изменения, свойственные иммунобластным лимфаденитам.

Для диагностики данного заболевания достаточно изучения мазка периферической крови, а биопсия лимфатического узла нежелательна. Если картина крови не очень типична для инфекционного мононуклеоза, то подтвердить реактивную природу увеличения лимфатических узлов может пунктат из узла или отпечаток узла при биопсии. При инфекционном мононуклеозе, как и при другом виде иммунобластного лимфаденита, в цитологическом препарате лимфатического узла наряду с иммунобластами, заставляющими подозревать саркому или острый лейкоз, обязательно присутствуют зрелые лимфоциты и пролимфоциты.

Для диагностики инфекционного мононуклеоза используются серологические реакции: определение антивирусных антител класса IgM и реакция агглютинации эритроцитов барана или лошади сывороткой больного, выявляющая гетерофильные антитела (т.е. антитела к "посторонним" антигенам) почти в 95% случаев инфекционного мононуклеоза и описанная в 1932 г. Paul, Bunnell. Титр антител может сохраняться повышенным более года, что имеет большое значение в ретроспективной диагностике инфекционного мононуклеоза, когда морфологические изменения в крови потеряли характерные черты, а увеличение лимфатических узлов или селезенки остается. Высокий титр гетерофильных антител является следствием неспецифической стимуляции вирусом Эпштейна-Барр различных клонов антителпродуцирующих клеток. Дополнительным информативным тестом является идентификация в сыворотке крови вируса Эпштейна-Барр с помощью ПЦР.

Гипергаммаглобулинемия тоже типична для инфекционного мононуклеоза, как и для других реактивных процессов в лимфатической ткани. Иногда инфекционный мононуклеоз возникает у

детей в ремиссии ОЛЛ. Это объясняется чувствительностью детей, долго получающих цитостатические препараты, к вирусной инфекции. Если инфекционный мононуклеоз развился в ремиссии острого лейкоза, то на первых порах возможна ошибочная трактовка появившихся бласттрансформированных лимфоцитов как лейкозных бластов.

Специальной терапии не требуется. Необходимы домашний (лучше постельный) режим в первые дни болезни, освобождение от тяжелой физической нагрузки и занятий физкультурой в период выздоровления. Быстрое увеличение селезенки опасно ее разрывом, о чем свидетельствуют наши наблюдения, а также данные York (1962), поэтому в первые дни болезни больным нужно соблюдать постельный режим. Дети не посещают школы, взрослые не трудоспособны до нормализации температуры, исчезновения ангины, сокращения селезенки и ликвидации признаков гепатита.

При тяжелой ангине, которая может осложниться кокковой инфекцией, применяют антибиотики и бактерицидные растворы для полоскания. Назначать преднизолон необходимо лишь при развитии иммунных осложнений при длительной гипертермии, тяжелой крапивнице; при обычном течении инфекционного мононуклеоза преднизолон не применяется.

Болезнь в большинстве случаев длится 3-4 недели, с длительным астеническим синдромом после выздоровления. Известны рецидивы болезни в течение ближайших лет и повторные заболевания [Г. Маринеску, 1961].

Иерсиниоз

Это инфекционное заболевание, вызываемое *Yersinia enterocolitica*, переносчиками которых являются грызуны, а "промежуточным хозяином" - овощи, особенно капуста, имеет весьма полиморфную **клиническую картину**: понос, кореподобная сыпь на дистальных отделах конечностей, высокая лихорадка, умеренная лимфаденопатия, увеличение селезенки. Любой из этих признаков может отсутствовать. Иногда преобладают полиартралгии наряду с картиной миокардита: тахикардия, систолический шум на верхушке, отрицательные зубцы Т в передних грудных отведениях.

В **крови** может развернуться картина, свойственная инфекционному мононуклеозу: высокий процент широкоплазменных с перинуклеарным просветлением иммунобластов при лимфоцитозе, присутствие эозинофилов.

Достоверная **диагностика** возможна лишь с помощью специфической серологической пробы.

При типичной клинической картине диагноз можно установить на основании характерной совокупности клинических симптомов.

Поскольку в прошлом об иерсиниозе как о причине изменений в крови, напоминающих инфекционный мононуклеоз, не было известно, равно как практически не описывались аналогичные изменения в крови при лекарственной аллергии, в частности при сульфаниламидной кожной аллергии, или ветряной оспе, можно думать о существовании синдрома инфекционного мононуклеоза наряду с самостоятельной болезнью Филатова-Пфейфера.

Лечение иерсиниоза проводится левомицетином в дозе 2 г/сут [В.И. Покровский, 1980]. Левомицетин купирует температуру в течение нескольких дней, быстро нормализуется картина крови, исчезают понос, сыпь; увеличение селезенки может сохраняться долго.

Инфекционный лимфоцитоз

представляет собой самостоятельное вирусное заболевание с основным симптомом в виде переходящего высокого лимфоцитоза в крови. Болеют почти исключительно дети, хотя существуют отдельные сообщения об инфекционном лимфоцитозе у взрослых. Вирус Коксаки, возможно, не единственный вирус, ответственный за развитие

инфекционного лимфоцитоза. Заболевание контагиозно. Изредка отмечаются вспышки инфекционного лимфоцитоза в организованных детских коллективах. Инкубационный период 12-21 день.

Клиническая картина: легкий катар верхних дыхательных путей; иногда единственный признак болезни - понос или боли в животе либо боль в правой подвздошной области, заставляющая подозревать острый аппендицит. Температура нормальная или слегка повышена. В отдельных случаях наблюдается кореподобная сыпь. Селезенка и лимфатические узлы не увеличены.

Картина крови - высокий лейкоцитоз (до $50 \cdot 80 \times 10^9/\text{л}$) и зрелоклеточный лимфоцитоз. В крови можно обнаружить типичные тени Гумпрехта. В костном мозге увеличен процент лимфоцитов.

Болезнь продолжается несколько дней или недель и заканчивается выздоровлением.

Диагностика проста. У взрослых дифференциация с ХЛЛ может представлять трудности, но инфекционный лимфоцитоз эфемерен, связан с картиной катара верхних дыхательных путей, при котором, даже если он возник у больного с хроническим лимфолейкозом, не назначают цитостатическую терапию. Быстрая нормализация крови разрешает сомнения.

В лечении инфекционного лимфоцитоза необходимости нет, больных не госпитализируют.

БОЛЬШИЕ ЭОЗИНОФИЛИИ КРОВИ

Эозинофилия представляет собой синдром, сопровождающий целый ряд нозологических форм. При эозинофилиях наблюдается избыток эозинофилов в периферической крови и (или) в тканях и органах. Длительная гиперэозинофилия, когда содержание эозинофилов постоянно превышает $1,5 \times 10^9/\text{л}$, может приводить к патологическому состоянию, приобретающему черты отдельной нозологии, тем более что причина, вызвавшая эозинофилию, может быть не выявлена при тщательном и многократном исследовании в течение нескольких месяцев или лет. При длительной гиперэозинофилии появляются специфические морфологические изменения, так как компоненты цитоплазмы эозинофилов (см. раздел "Эозинофилы", Руководство по гематологии, т.1, 2002), высвобождаясь в кровотоке, оказывают повреждающее действие на эндотелий, миелиновые нервные волокна и окружающие ткани. Основной и катионный белки гранул эозинофилов проявляют цитотоксический эффект по отношению ко многим клеткам организма, кроме того, связывая гепарин, уменьшают противосвертывающую актив-

ность. В связи с повреждающим действием избытка эозинофилов на ткани, необходимо как можно раньше установить основное заболевание, приводящее к развитию этого синдрома.

Наиболее частыми причинами эозинофилии крови являются аллергические, паразитарные заболевания, новообразования, коллагенозы, васкулиты, иммунные нарушения и другие [4, 10, 11].

Среди эозинофилий органов и систем чаще всего выделяют:

- легочные эозинофильные синдромы (персистирующие эозинофильные пневмониты, узелковые эозинофильные пневмониты, диссеминированная инвазивная эозинофилия, гранулематозные ангииты, злокачественные опухоли легких с эозинофилией);
- кожные эозинофильные синдромы (эозинофильный лимфофолликулёз кожи, подкожная ангиолимфатическая гиперплазия, пузырьчатка);
- органные и системные заболевания (возвратный гранулематозный дерматит, эозинофильный фасциит, болезнь Крона, эозинофильный

энтерит, панкреатит, гистиоцитоз X, эозинофильные гранулемы различных органов).
 Однако до сих пор недостаточно понятны причины, лежащие в одних и тех же ситуациях эозинофилии у одних больных и не вызывающих ее у других.

Самое большое место среди заболеваний, сопровождающихся гиперэозинофилией, занимают паразитозы, особенно на тех стадиях, когда паразит или личинка находятся в тесном контакте с тканями [4].

Выраженная эозинофилия при стронгилоидозе впервые отмечена Muller Rider в 1891 г., при трихинеллезе - Brown в 1897 г. В настоящее время выявлены формы, при которых часто наблюдается эозинофилия, - это миграционные стадии токсокаридоза, стронгилоидоз, описторхоз, фасциолез, трихоцефалез, анкилостомоз, клонорхоз, паразитомоз, цистециркоз, эхинококкоз, шистосомоз, лямблиоз, токсокароз, филяриоз ("тропическая эозинофилия"). Последняя форма - филяриоз - вызывает особенно высокую (несколько сот тысяч) эозинофилию, а также астматические явления, летучие легочные инфильтраты, высокий уровень IgE. Ответ на инвазию гельминта развивается по типу реакции гиперчувствительности немедленного типа, сопровождается выработкой IgG и IgE антител, эозинофилией в местах поражения и в периферической крови, фиброзированием на заключительном этапе.

В процессе взаимодействия организма с паразитом эозинофилам принадлежит значительная защитная роль и основной киллерный эффект. Механизм развития эозинофилии при паразитозах включает на первом этапе реакцию макрофагов и Т-лимфоцитов, среди которых особую роль играют CD4+Th2-лимфоциты, продуцирующие IL-4, IL-5, TNF α и другие цитокины, и CD8+Ts2-лимфоциты, продуцирующие эозинофильный хемотаксический фактор (пик продукции на 9-й день) [4]. Цитокины Т-лимфоцитов приводят к стимуляции выработки фибробластами (в области поражения) трех биологических форм хемотаксического фактора эотаксина. Роль CD4+ и CD8+ Т-клеток в реакции на паразита изучалась с помощью антител против CD4+ и CD8+ рецепторов. Было показано, что одновременно с Th2-лимфоцитами в реакции принимают участие и CD8+ Ts2-лимфоциты и продуцируемые ими интерлейкины [35].

Взаимодействие клеток на первом этапе определяет местную реакцию вокруг личинки (или паразита), способствуя привлечению основной массы эозинофилов к месту инвазии. На следующем этапе происходит взаимодействие эозинофилов с поверхностью личинки или паразита. Киллерный

эффект в отношении личинок паразита (показано при исследовании с *Schistosoma mansoni*) проявляли эозинофилы человека как самостоятельно, так и с помощью антителозависимого механизма клеточной цитотоксичности, с участием продукции В-лимфоцитов. Участие антител в 2 раза усиливает киллерный эффект эозинофилов. Показана роль адгезивных молекул эозинофилов и паразитов в этом механизме, осуществляемая как реакция между адгезивными молекулами паразита и Fc-рецепторами эозинофилов с участием IgG1 или IgA. Взаимодействие между рецепторами эозинофила и личинки приводит к выделению эозинофильного катионного протеина (одного из главных медиаторов в осуществлении киллерного эффекта эозинофилов), а также большого основного протеина и пероксидазы эозинофилов прямо на поверхность личинки. Одновременно с эозинофильной инфильтрацией происходит выраженная стимуляция фибробластов вокруг области реакции, которые завершают взаимодействие с паразитом [33]. С помощью процесса фиброобразования происходит отграничение личинки или паразита от окружающих тканей. Это важно для тех случаев, когда полный лизис личинки не может быть осуществлен клетками и цитокинами, участвующими в реакции.

Бактериальные и вирусные инфекции вызывают эозинофилию реже. Среди заболеваний, при которых эозинофилия бывает чаще, следует отметить инфекционный мононуклеоз, болезнь кошачьих царапин, хламидийную пневмонию у детей, инфекционный лимфоцитоз, туберкулез, скарлатину, пневмоцистную инфекцию.

Эозинофилия возникает в ответ на циркулирующий IL-2 и липополисахарид бактерий. Было показано, что костномозговые микроваскулярные эндотелиальные клетки вырабатывают цитокины, способствующие дифференцировке гемопоэтических предшественников. В ответ на стимуляцию липополисахаридом они экспрессируют необходимый для роста эозинофилов IL-5 [34].

Гиперэозинофилия при опухолях встречается достаточно редко (0,54%), но имеет большое диагностическое значение, являясь одним из ранних симптомов начальной стадии опухоли. Высокая эозинофилия при раке щитовидной железы описана еще в 1929 г. (Netchalff) и подтверждена другими исследователями [5]. Имеются многочисленные другие описания эозинофилии: при раке желудка, при гипернефроидном раке почки, раке легких, поджелудочной железы, толстой кишки, шейки матки, яичников, лимфогранулематозе с неблагоприятным течением (саркоме Ходжкина). Нередки случаи высокой эозинофилии при ОЛЛ и

других формах острых лейкозов, Т-клеточной лимфосаркоме [1, 4].

Причиной высокой эозинофилии при опухолях, по крайней мере у части из них, являются хемотаксические факторы эозинофилов, вырабатываемые самой опухолью, как это описано для бронхогенного рака легких [18].

Значение факторов, продуцируемых опухолью, для появления высокой эозинофилии, подтверждается тем обстоятельством, что эозинофилия исчезает при удалении опухоли и вновь появляется при ее рецидиве.

Показано, что эозинофилия, ассоциированная с пролиферацией опухолевых клонов Т-клеток, связана с продукцией цитокинов. Обычно это эозинофилстимулирующие цитокины, такие как, IL-5, GM-CSF и IL-3. Опухолевые Т-клетки у исследованных больных с эозинофилией имели фенотип CD3⁺ CD4⁺ или CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺ [23]. Т-клетки у этих больных имели клональную реаранжировку Т-клеточного рецептора и продуцировали цитокины, стимулирующие эозинофилопоз, особенно много IL-5. Почему некоторые комбинации маркеров на опухолевых Т-лимфоцитах связаны с увеличением в них продукции стимулирующих эозинофилы цитокинов неясно, но это обстоятельство может быть использовано для поиска таких клонов в диагностически сложных случаях.

Эозинофилия наблюдается не только при Т-клеточных лимфатических опухолях. Выраженная инфильтрация эозинофилами обнаружена в ряде случаев Ki-1 положительной анапластической крупноклеточной лимфомы (CD30⁺ лимфосаркома), клетки которой были резко положительны по CD30, но негативны по CD15. Анаплазированные клетки не экспрессировали В- или Т-клеточные маркеры, но экспрессировали маркеры CD45 и EMA [32].

Показано, что В-клетки лимфомы (линия BALL-1), стимулированные Т-клетками, продуцировали эозинофильный хемотаксический фактор (ECF) в дозозависимой активности [41].

Особый характер эозинофилии наблюдается при миелопролиферативных заболеваниях. Случаи высокой эозинофилии на начальных этапах и в терминальной фазе ХМЛ описаны в 60-х годах [36]. Много описаний эозинофилии при ОМЛ со сдвигом в формуле эозинофилов. Обнаружена периферическая инверсия 16-й хромосомы, которая ассоциируется с ОММЛ (M4) и костномозговой эозинофилией [39].

В некоторых случаях гиперэозинофильных реакций при миелоидных опухолях бывает достаточно трудно разграничить реакцию от опухолевого процесса. Случаи, сопровождающиеся пролифе-

рацией эозинофилов без выраженной пролиферации других ростков миелопоэза, вызывают много вопросов в отношении идентификации опухолевого предшественника. Описаны бластные кризы, при которых у бластных клеток обнаруживаются признаки эозинофильной морфологии [8]. Такие случаи некоторые авторы трактуют как возможность опухолевой пролиферации из унипотентного предшественника (эозинофильный лейкоз). Это предположение многократно обсуждалось в литературе на протяжении трех десятилетий, но прямых доказательств происхождения лейкоза из унипотентного предшественника получено не было. В настоящее время, благодаря появлению препарата, действующего на гемопозитическую дифференцировку (трансетиноевая кислота), появились новые возможности решения этой проблемы.

При изучении влияния ATRA и гемопозитических цитокинов на клеточные линии, полученные из острого промиелоцитарного лейкоза (HT93), оказалось возможным менять направление дифференцировки [22]. Культивируемые клетки имели миелобластную морфологию и были положительны по CD33, CD34, CD56 и имели следующий кариотип: 46, XY, t(1;12)(q25;p13), 2q+, t(4;6)(q12;q13), и t(15;17)(q22;q11). При культивировании в клетках были выявлены сегментация ядер и развитие вторичных гранул. При этом в присутствии ATRA и GM-CSF клетки дифференцировались в сегментированные нейтрофилы, экспрессирующие на поверхности CD11b, CD15, CD10, имели положительную активность щелочной фосфатазы нейтрофилов и экспрессировали ее матричную РНК. При культивировании с ATRA, GM-CSF, IL-3 и IL-5, клетки HT93 показали заметное созревание эозинофилов к 8-му дню и экспрессировали эозинофильную пероксидазу и большой основной протеин. Эти исследования показали роль цитокинов в выборе преимущественного направления дифференцировки не только здоровой плюрипотентной клетки, но и опухолевого предшественника, который в данном случае не принадлежит к популяции унипотентных клеток.

В другом исследовании при изучении клеток острого мегакариоцитарного лейкоза в культуре с GM-CSF и ATRA, выявлено подавление роста клеток, а при добавлении IL-5 в культуру на опухолевых клетках обнаруживали эозинофильный фенотип [31].

Такие исследования в случаях, рассматриваемых как эозинофильный лейкоз, могут оказаться весьма перспективными для выявления истинного предшественника опухолевой пролиферации.

Исследование роли ATRA в регуляции дифференцировки эозинофилов-базофилов из плюрипо-

тентной клетки показали, что ATRA подавляет их созревание на ранней стадии (вне действия цитокинов) и даже предполагается возможность использования препарата для терапии аллергического воспаления [26].

Эозинофилия при аллергических заболеваниях встречается достаточно часто [22]. При аллергиях, как известно, основной патогенетический механизм - реакция гиперчувствительности немедленного типа, которая осуществляется тучными клетками по IgE-зависимому механизму. Физиологический смысл реакции гиперчувствительности немедленного типа состоит в развитии ответа, ограниченного местом внедрения каждого из многочисленных разнообразных антигенов, поступающих в организм в очень малых количествах. Физиологический ответ на небольшое количество молекул антигена, поступающего в подслизистые слои дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, обычно минимален, и в нем общая иммунная система организма не принимает активного участия. Реакция осуществляется местными Т-, В-лимфоцитами, тучными клетками, базофилами и макрофагами. На тучных клетках в фиксированном состоянии имеются молекулы IgE, вырабатываемые В-лимфоцитами и плазмócитами, созревающими в месте реакции. После очередного контакта тучной клетки с антигеном в подслизистом слое включается местный механизм ответа, управляемый Т-лимфоцитами и эозинофилами. На ранней стадии аллергической реакции участвуют Т-лимфоциты памяти, хелперного типа, секретирующие Th2-цитокины - IL-4, IL-5 и IL-13 [27]. Эти цитокины регулируют IgE синтез и выработку промотора эозинофильной дифференцировки и клеточной выживаемости, поддерживающей аллергическое воспаление [22]. Роль эозинофилов в аллергическом воспалении - нейтрализация медиаторов тучных клеток в месте реакции, в том числе фактора анафилаксии, и ограничение области реакции от организма.

При более выраженном ответе происходят стимуляция фибробластов по окружности реакции и фиброзирование этой области. Расширение области аллергической реакции происходит при значительном поступлении антигена и гиперреакции на него. При этом имеют место усиление проницаемости сосудов и появление субстанций анафилаксии и других медиаторов тучных клеток и базофилов в кровотоке, что приводит к проявлениям местной и общей аллергической и анафилактической реакции. Выход в кровоток большого количества хемотаксических факторов приводит к гиперактивации эозинофилопоэза. Эозинофилы инфильтрируют ткани, и их количество в кровотоке значитель-

но возрастает. Реакция дегрануляции эозинофилов в ответ на медиаторы тучных клеток происходит не только в тканях, но и в кровотоке, что, с одной стороны, приводит к нейтрализации гистамина, субстанций анафилаксии и других медиаторов тучных клеток, с другой стороны, субстанции гранул эозинофилов оказывают повреждающее влияние на эндотелий, вызывают усиление тромбообразования, активацию фибробластов и фиброзирование сосудов. Длительное существование гиперэозинофилии при заболеваниях, связанных с atopическими и аутоиммунными реакциями, значительно ухудшает течение этих процессов.

Лекарственная аллергия нередко сопровождается эозинофилией, которая предшествует развитию органных поражений и является одним из ранних диагностических признаков тяжести развивающихся осложнений [9, 11]. Эозинофилия при лекарственных реакциях может быть бессимптомной или сопровождаться такими симптомами, как интерстициальный нефрит, сыпчатая болезнь, аллергический васкулит, иммунобластная лимфоаденопатия и другие. Список препаратов, вызывающих эозинофилию у части пациентов, достаточно большой. В него входят многие сульфаниламидные препараты, антибиотики, туберкулостатики, ацетилсалициловая кислота, анальгин, витамин B₆, препараты золота, димедрол, папаверин и другие. Эозинофилия крови нередко сочетается с поражением кожи (острая крапивница) и повышением уровня IgE. Эозинофилия наблюдается при реакции на некоторые продукты питания, например, на молочный белок, злаки.

Наиболее подробно изучалась эозинофильная реакция на аспирин, сопровождающаяся астмой [45]. Обнаружено значительное увеличение тучных клеток и эозинофилов в слизистой дыхательных путей, активация синтеза IL-5 и GM-CSF, способствующих активации и созреванию эозинофилов. Было показано (с помощью иммуногистохимической техники), что число воспалительных клеток в слизистой бронхов после провокации аспирином увеличилось в 2 раза, экспрессия IL-5 - в 4 раза, количество тучных клеток, экспрессирующих IL-5 and GM-CSF, возросло в 2 раза. Число эозинофилов, экспрессирующих IL-5, - в 4 раза.

Эозинофилия нередко сопровождает atopические заболевания, в том числе аллергический ринит, эозинофильный отек Квинке, крапивницу, экзему, другие atopические поражения кожи и подкожной клетчатки.

Подробное изучение эозинофилов и клеток, содержащих особые варианты матричной РНК (mRNA) для синтеза более 10 интерлейкинов проведено при поллинозе. Определение проводилось

после провокации аллергенами через 1, 24 ч и через 1 неделю в биоптате слизистой. Было показано, что после провокации аллергеном увеличилось число эозинофилов и клеток с mRNA для хемокина IL-8. В ранней фазе значительная корреляция найдена между $INF\gamma$ и IL-5. Через неделю увеличились эозинофилы, в том числе имеющие РНК для синтеза IL-10 и IL-13 [25].

Воспаление дыхательных путей у больных с полипами носа сопровождается тканевой эозинофилией, которая уменьшается после местного лечения кортикостероидами. Поскольку ответ эозинофилов в воздуховодах может сопровождаться дифференцировкой предшественников эозинофилопоэза, авторы предположили, что там же могут увеличиваться и CD34-гемопоэтические предшественники. Были сделаны попытки культивирования этих клеток - изолированные из назальных полипов мононуклеарные клетки в культуре образовали миелоидные колонии и несли лейкоцитарные антигены, как сообщают авторы [21].

Во многих случаях эозинофилия крови наблюдается недолго или не наблюдается вовсе, но отмечается выраженная эозинофильная инфильтрация органов. Особенно часто эозинофильная инфильтрация наблюдается в легких при бронхиальной астме, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, некоторых профессиональных заболеваниях легких. Наклонность к эозинофильной инфильтрации легких связана с большим количеством тучных клеток в ткани легкого, взаимодействующих с эозинофилами. Эозинофилии плевры чаще наблюдаются при злокачественных опухолях.

Бронхиальная астма сопровождается значительной эозинофилией в подслизистых слоях. Не вызывает сомнений, что эозинофилы - важные эффекторные клетки при астме.

В патогенезе астмы играют роль многие цитокины (около 18 цитокинов и ростовых факторов), но большинство из них продуцируются различными типами клеток и действуют на различные клеточные мишени [19]. Важным цитокином на ранних этапах эозинофильной иммунореактивности считается IL-6, который был найден в эозинофильных кристаллоидных гранулах [24].

В поддержании патологического процесса и органной эозинофилии при бронхиальной астме существенную роль играют IL-5, эотаксин и рецепторы для этих цитокинов на эозинофилах [46].

IL-5 рассматривается как потенциальный кандидат на геномные изменения в патогенезе астмы, так как этот цитокин контролирует эозинофильную активность и развитие воспаления в дыхательных путях [38]. С модуляцией гена этого

интерлейкина связывают и терапевтический эффект кортикостероидов, так как уровень матричной РНК для синтеза IL-5 значительно снижается после воздействия кортикостероидов [29].

Диффузная эозинофильная инфильтрация желудочно-кишечного тракта встречается редко, чаще она связана с лекарственной аллергией или паразитами, или аутоиммунными процессами.

Выявлен эозинофильный гастроэнтероколит, который может сочетаться с острым панкреатитом. Диагностическим параметром может служить сочетание эозинофилии периферической крови и повышения уровня амилазы и IL-5 в сыворотке [30].

Эозинофильный катионный протеин, свидетельствующий о эозинофильной инфильтрации толстого кишечника, был найден в лаважной жидкости кишки у детей с болезнью Крона, а его количество коррелировало с активностью болезни [47].

Эозинофилия кожи и подкожной клетчатки наблюдается при острой крапивнице, возникающей от различных причин. Кроме того, высокая частота эозинофилии наблюдается при ряде заболеваний кожи - эксфолиативном дерматите (пемфигус), герпетиформном дерматите, универсальной экземе, пузырчатке и несколько реже при псориазе.

Пемфигус (буллезный дерматит) - аутоиммунное поражение кожи с аутоантителами, направленными против десмосомального протеина базальных кератиноцитов. При подостром течении процесса обнаруживаются активированные Т-хелперы и эозинофилия в пораженных участках и периферической крови больных, высокий уровень IgE, эозинофильного катионного протеина, IL-2, IL-5, рецептора CD23 в сыворотке, что отражает сильную клеточную иммунную реакцию, осуществляемую Th2-лимфоцитами [16]. Кроме того, в сыворотке повышен уровень IL-4 и sCD30, являющихся продуктами активированных Th2-клеток. После иммуносупрессивной терапии уровень sCD30 значительно снижается, что позволяет считать его серологическим маркером активности болезни [20].

При коллагенозах и системных васкулитах эозинофилия наблюдается довольно часто, особенно характерна для узелкового периартериита, но может быть и при системной красной волчанке, тяжелом течении ревматоидного артрита [35]. Кроме того, эозинофилия может наблюдаться при активации ревматического процесса, синдроме Дресслера, саркоидозе, эозинофильном фасциите [43, 44].

Эозинофилия не всегда выявляется при ревматических заболеваниях, но значительная роль тканевых эозинофилий в патогенезе этих заболеваний обнаруживается по последствиям реакций,

щих с их участием. При многих коллагено-вазкулитах прослеживаются продукты истинной дегрануляции тучных клеток и эозинофилов. При ревматоидном артрите и остеоартрите наблюдалась высокая концентрация гистамина и эозинофильного катионного белка в синовиальной жидкости, при небольшом количестве эозинофилов. Это свидетельствует об участии тучных клеток и эозинофилов в патогенезе ревматоидного артрита, серонегативного спондилоартрита и остеоартрита [38].

Высокая эозинофилия и астма, нередко сопровождающие узелковый периартериит, описаны как отдельный синдром (Churg-Shtrauss синдром). Этот вариант тяжелого течения узелкового периартериита включает аллергический грануломатозный ангиит, бронхиальную астму с тяжелым течением, лихорадкой, ускорением РОЭ, гиперэозинофилию крови и костного мозга, поражение сердца, легочные инфильтраты, артериальную гипертензию, абдоминальный синдром, полиневрит, поражение кожи, непереносимость многих лекарств и сыровороток. Наблюдается чаще у женщин. Гистопатологически (в биоптате кожно-мышечного лоскута) выявляется некротизирующий васкулит с экстравазкулярным грануломатозом и гигантскими клетками [42].

Серологическими маркерами активности болезни у больных с Churg-Strauss синдромом, связанными с патогенетическим механизмом повреждения эндотелиальных клеток, оказались растворимый рецептор для IL-2, эозинофильный катионный протеин и уровень антиэндотелиальных антител [12]. После успешного лечения метилпреднизолоном и иммунодепрессантами (циклофосфаном) лабораторные параметры нормализуются.

Эозинофильный лимфофолликулез проявляется в виде подкожной сосудисто-лимфоидной гиперплазии, эозинофильной и грануломатозной инфильтрации регионарных лимфатических узлов.

Возвратный грануломатозный дерматит и эозинофильный фасциит (синдром Шулмана) может протекать с эозинофилией в периферической крови и без нее и сопровождаться общими симптомами (гипергаммаглобулинемия, миалгии, лихорадка, артралгии, склеродермоподобный процесс). Мишенью аутоиммунного процесса при данной патологии становится фасция, расположенная между дермой и мышцей. Эозинофильные инфильтраты в коже, дерме и вокруг сосудов чаще бывают вторичными.

Wells' синдром, или эозинофильный целлюлит, характеризуется рецидивирующими кожными поражениями, которые сходны с острыми бактери-

альными целлюлитами, но гистопатологически отличаются кожными эозинофильными инфильтратами и характерными "пламенеющими фигурами", состоящими из депозитов большого эозинофильного протеина на фибриллах коллагена [13].

В очень редких случаях эти два предыдущих синдрома сочетаются. Предполагается, что оба синдрома связаны с аномальными эозинофилами.

Выделение эозинофильных васкулитов в качестве отдельных нозологических форм оказалось нецелесообразным, так как в большинстве случаев при наблюдении выявляется одна из вышеуказанных причин.

Эозинофильные реакции при выраженных иммунных нарушениях включают острую форму вторичной болезни (реакцию "трансплантат против хозяина") и некоторые первичные (врожденные) иммунодефицитные состояния (синдром Вискотта-Олдрича, дефицит IgA).

После аллогенной ТКМ и развития острой формы вторичной болезни могут наблюдаться эозинофилия крови и повышение уровня CD25, CD4, CD23, HLA-DR на эозинофилах [40]. Функциональная активация эозинофилов указывает на развитие клеточных и цитокиновых процессов тканевой деструкции при этой патологии.

Участие эозинофилов в воспалительной реакции отторжения выявлена и при трансплантации органов - печени, почек, легких [17]. Трудности возникают при разграничении реакции на трансплантат и на цитомегаловирусную и бактериальную инфекции, также ассоциированные с активацией эозинофилов.

Среди прочих заболеваний, при которых встречается эозинофилия, следует отметить гипофункцию надпочечников, цирроз печени, семейную эозинофилию и ряд других.

Описано 5 поколений с семейной эозинофилией с аутосомной доминантной передачей признака. Среди 52 родственников у 19 наблюдалась эозинофилия. У 4 - аномалии сердца, у 2 - неврологические симптомы, высокая эозинофилия и снижение эритроцитов. Имело место также увеличение уровня сыровороточных цитокинов (IL-5, IL-3 и GM-CSF) [28].

У 2 родственников была выявлена сходная хромосомная аномалия - перичентрическая инверсия 10-й хромосомы - inv(10)(p11.2q21.2). Различий в уровне антинуклеарного фактора, Ig, витамина B₁₂, ревматоидного фактора и других параметров у родственников выявлено не было.

Большое количество заболеваний, синдромов и состояний, при которых обнаруживается эозинофилия, предъявляет повышенные требования к исследованию больных. Они включают подроб-

но собранный анамнез, особое внимание следует уделять путешествиям, контактам с животными, приему лекарственных средств, заболеваниям в семье, переносимости продуктов питания, профилактическим прививкам и т.п. Далее после тщательного физикального исследования определяется спектр лабораторно-инструментальных исследований, в качестве обязательных включающий специальные исследования на гельминты, туберкулез, злокачественные новообразования, васкулиты. Дополнительные исследования связаны с особенностями процесса или отсутствием установленной причины эозинофилии после первичного исследования [6]. При дифференциальной диагностике заболеваний следует учитывать возможность псевдоэозинофилии.

Пседозэозинофилия - нейтрофилез с резко выраженной зернистостью, которая окрашивается эозином и может быть ошибочно принята за эозинофильную. Дифференциальная диагностика проводится с помощью хлорацетатэстеразы, характерной для нейтрофильной зернистости.

Если в результате исследования причину эозинофилии не удалось выявить, целесообразно провести подсчет миелограммы и цитогенетические исследования, даже при отсутствии симптомов заболевания крови. После этого больной подлежит наблюдению врача для того, чтобы верифицировать диагноз - идиопатический гиперэозинофильный синдром.

Синонимы идиопатического гиперэозинофильного синдрома - фибропластический эозинофильный эндокардит Леффлера, эозинофильный лейкоз, диссеминированная эозинофильная коллагенопатия, системный эозинофильный васкулит с пристеночным эндокардитом - в определенной степени отражают варианты клинической картины и преобладание отдельных симптомов. Описание синдрома принадлежит Леффлеру (1936 г). Идиопатический гиперэозинофильный синдром является мультисистемным процессом с высокой смертностью. Характеризуется эозинофильными инфильтратами во многих органах, включая кожу, гиперэозинофилией крови [3].

Большая часть кожных поражений в виде зудящих макулопапул, узлов, уртикарий и ангиоотека.

Симптомами заболевания являются слабость, анорексия, лихорадка, похудание, миалгии, понос, рвота, периферические нейропатии, изменение

поведения, кожные высыпания, ангионевротический отек, зуд, поражения внутренних органов (патологические шумы в сердце, изменения на ЭКГ, увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов). Наблюдаются тромбозы и артериальная гипертензия. Морфологически - эозинофильные инфильтраты в эндо- и миокарде, рестриктивная кардиомиопатия, пристеночные тромбы, эмболия мелких и крупных сосудов, митральная или трикуспидальная недостаточность, эозинофильные инфильтраты в легких, плевральный выпот, очаговые поражения мозга. В крови, кроме высокой эозинофилии, наблюдается гипогрануляция и вакуолизация эозинофилов, анемия, тромбоцитопения, гипергаммаглобулинемия, увеличение ЦИК, IgE в сыворотке крови. Все эти изменения прямо связаны с длительным пребыванием избытка эозинофилов в крови и тканях. Поражение сердца при отсутствии лечения носит фатальный характер.

Лечение идиопатического гиперэозинофильного синдрома направлено на уменьшение последствий эозинофильной пролиферации и инфильтрации тканей. Нередко возникает необходимость начинать лечение, несмотря на отсутствие доказанной причины заболевания. Начало лечения связано с появлением клинических симптомов и нарушением функции органов. Назначается преднизолон 1 мг/кг/сут до клинического улучшения и нормализации гематологических показателей, затем дозу постепенно уменьшают до минимума. При недостаточном эффекте применяется гидроксимочевина в дозе 0,5-1,0 г/сут под контролем содержания лейкоцитов до уровня ниже $10 \times 10^9 / \text{л}$. В редких случаях применяется плазмаферез и $\text{INF}\alpha$. При тромбозах - антикоагулянты, антиагреганты, иногда хирургическое лечение при поражении клапанов сердца.

Возможность принадлежности идиопатического гиперэозинофильного синдрома в ряде случаев к миелоидным опухолям или миелодиспластическому синдрому обсуждалась выше. Не исключается возможность Т-клеточных нарушений как причины этого синдрома [14]. Поэтому при динамическом наблюдении и после получения эффекта от лечения необходимы повторные подробные исследования для выявления возможного опухолевого процесса в костном мозге или других органах.

РЕАКТИВНЫЕ МАКРОФАГАЛЬНЫЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ

Реактивные пролиферации клеток макрофагальной системы (синоним: реактивные гистиоци-

тозы) подразделяют на формы с известным этиологическим агентом и идиопатические, при кото-

ных причинный фактор не установлен [13, 14].

К группе реактивных гистиоцитозов с установленным этиологическим агентом относятся пролиферации макрофагов, сопровождающие инфекционные процессы, вызываемые внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами. Классическим примером является инфекция микобактерией туберкулеза, которая персистирует внутри макрофагов и вызывает их хроническую активацию с освобождением каскада цитокинов, прежде всего IL-1 и TNF α , что клинически проявляется тяжелыми симптомами интоксикации и гранулематозным поражением органов и тканей [1, 13, 16].

Помимо инфекционной этиологии, реактивные макрофагальные пролиферации с образованием или без образования гранул развиваются в результате контактов с некоторыми инертными металлами (бериллий, цирконий), при заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией собственных клеток и тканей (аутоиммунные заболевания), а также при некоторых злокачественных опухолях (карциномы легких, желудка) [3, 6, 7].

Механизм развития реактивных гистиоцитозов включает:

- воздействие стимулирующего агента экзогенного (микроорганизмы, ксенобиотики) или эндогенного (иммунные комплексы, цитокины, опухолевые антигены) происхождения,
- активацию макрофагов,
- продукцию активированными макрофагами провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α , IL-6, GM-CSF),
- реализацию множественных биологических эффектов цитокинов, в том числе развитие лихорадки, острофазный ответ, усиление моноцитопоза и как следствие моноцитоз в крови, увеличение количества зрелых макрофагов в органах и тканях, прежде всего в печени и селезенке [3, 5, 13].

Основными клиническими проявлениями реактивных гистиоцитозов являются лихорадка, транзиторный моноцитоз в крови, увеличение размеров печени и селезенки, которое может быть зарегистрировано при объективном или инструментальном (УЗИ, КТ) исследовании. Более чем у половины (60%) больных развивается анемия [3, 10].

В группу идиопатических гистиоцитозов, этиология или патогенез которых не установлены, включены гистиоцитоз из клеток Лангерганса, первичные и вторичные гемофагоцитарные синдромы, синусовый гистиоцитоз с массивной лимфоаденопатией, а также ряд редких гранулематозных заболеваний, предположительно, неопухолевой природы (ксантогранулема, ретикуло-

гистиоцитоза) [9, 12, 14].

Синусовый гистиоцитоз с массивной лимфоаденопатией (болезнь Rosai-Dorfman) Редкое заболевание встречается преимущественно у детей в возрасте до 10 лет [2, 17, 18]. **Клиническая картина** характеризуется массивным увеличением шейных и подчелюстных лимфоузлов, реже наблюдаются поражения других групп лимфоузлов и экстранодальные очаги в области орбит, небных миндалин, легких, костях и коже. Общее состояние больных, как правило, не страдает, гематологические показатели не нарушены, однако изредка встречаются клинические случаи заболевания, протекающего с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и эозинофилией в крови.

При гистологическом исследовании биопсированных лимфоузлов выявляется массивная пролиферация макрофагов в синусах с расширением последних и вытеснением лимфоидной ткани. Характерными признаками считаются значительный плазмцитоз и явления своеобразного гемофагоцитоза, при котором в цитоплазме пролиферирующих макрофагов обнаруживаются, по-видимому, жизнеспособные лимфоциты и плазматические клетки.

Цитологические признаки макрофагов свидетельствуют об их активации: обильная, часто вакуолизованная цитоплазма, крупные ядра с хорошо выраженными ядрышками, признаки фагоцитоза; некоторые клетки напоминают эпителиоидные [2, 10, 15, 17]. Структурно-функциональные параметры диагностических клеток характерны для антигенперерабатывающих макрофагов: высокая активность лизосомных ферментов, наличие CD11c, CD14-антигенов [10, 15].

Этиология заболевания остается неизвестной, в качестве патогенетических механизмов рассматриваются неизвестный врожденный или приобретенный иммунный дефект и инфекция некоторыми вирусами. Клиническое течение в подавляющем большинстве случаев имеет доброкачественный характер и заканчивается спонтанным излечением в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет.

Цитостатическое **лечение** предпочтительно, локальное облучение рекомендуется лишь в случаях механической компрессии жизненно важных органов конгломератами прилегающих лимфоузлов [9, 10].

Ювенильная **ксантогранулема** встречается у детей раннего возраста в виде красновато-коричневых или желтоватых нодулярных поражений кожи лица, шеи, туловища, проксимальных отделов конечностей. Количество очагов поражений

обычно невелико, но может варьировать в широких пределах [8, 13].

Морфологический субстрат заболевания составляет локализованные в дерме пролифераты макрофагов с примесью эозинофилов, лимфоцитов и характерных клеток Тутона (гигантские многоядерные клетки со своеобразным расположением ядер). По внешним признакам макрофаги из очагов поражений напоминают клетки Лангерганса, однако не имеют структурно-функциональных маркеров последних [8, 9, 13].

У детей старшего возраста и взрослых лиц описаны редкие случаи диссеминированных форм, характеризующихся распространенным поражением кожи, слизистых полости рта и дыхательных путей, конъюнктивы глаз, а также ЦНС с развитием несахарного диабета в 40% случаев. Поражение слизистых оболочек респираторного тракта клинически проявляется осиплостью голоса и нарастающим затруднением дыхания с угрозой асфиксии. Данная клиническая форма получила название диссеминированной ксантомы [11]. Морфологическая картина диссеминированной ксантомы и ювенильной ксантогранулемы не имеет отличий, что дает основание рассматривать их как различные клинические варианты одного и того же заболевания.

Клинико-морфологическая картина и длительное доброкачественное течение диссеминированной ксантомы весьма напоминают гистиоцитоз из клеток Лангерганса, протекающий с поражением кожи и развитием несахарного диабета. Отличительными признаками являются: клинически - отсутствие поражения костей, морфологически - присутствие в инфильтратах характерных клеток

Тутона. Однако кардинальным дифференциально-диагностическим критерием служит отсутствие у пролиферирующих гистиоцитов маркеров клеток Лангерганса [11].

Этиология, патогенез и эффективные методы **лечения** данной формы гистиоцитоза не установлены.

Ретикулогистиоцитоз представляет собой редкую кожную опухоль, ассоциирующуюся с некоторыми формами деформирующего полиартрита; устаревшее название - мультицентрический ретикулогистиоцитоз [8, 9, 13].

Клинически заболевание проявляется в виде нодулярных поражений кожи лица, волосистой части головы, конечностей, реже слизистых. Встречается у лиц среднего возраста, преимущественно у женщин, и может сопровождаться симптомами интоксикации и лабораторными признаками воспалительного процесса, что может быть отнесено за счет активности полиартрита. Клиническое течение переменное, иногда после нескольких лет чередующихся периодов обострений и ремиссий болезнь спонтанно прекращается.

Морфологическая картина нодулярных поражений представлена очаговой пролиферацией нагруженных липидами макрофагов, примесью лимфоцитов, эозинофилов, гигантских многоядерных клеток. Отличительным цитологическим признаком пролиферирующих макрофагов является обильная гомогенная цитоплазма, имеющая вид "матового стекла" за счет содержания гликолипидных субстанций, дающих положительную цитохимическую реакцию на гликоген и липиды [8, 12, 13]. Специфических методов **лечения** не существует.

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ

В 1952 г. J.W. Farquhar и A.E. Claireaux описали заболевание, характеризовавшееся лихорадкой, спленомегалией, цитопенией и неврологическими расстройствами, развившееся у двух близнецов грудного возраста и закончившееся летально. При морфологическом исследовании материалов аутопсии выявили пролиферацию гистиоцитов с признаками гемофагоцитоза в лимфоузлах, печени и почках. Подобное заболевание развилось еще у одного ребенка данной семьи. Описанное заболевание отличалось от известных форм гистиоцитозов семейным характером, отсутствием поражения костей и наличием выраженного гемофагоцитоза пролиферирующих гистиоцитов, что дало авторам основание назвать его семейным гемофагоцитарным ретикулезом [7]. В

последующие годы в литературе появилось значительное количество описаний подобных клинических случаев и был предложен термин "гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз", как наиболее полно отражающий патофизиологический субстрат заболевания [8, 9, 13].

В 1979 г. R.J. Risdall и соавт. описали сходный клинический синдром (лихорадка, гепато- и спленомегалия, панцитопения) у больных, получавших иммунодепрессивную терапию после трансплантации почек. У 13 из 14 больных клинический синдром ассоциировался с наличием инфекции вирусами группы герпеса или аденовирусами и, в соответствии с этим, был назван "вирус-ассоциированным гемофагоцитарным синдромом" [16]. В дальнейшем было установлено, что гемофагоци-

вторичный синдром может развиваться не только на фоне вирусных инфекций (большинство из которых составляют вирусы группы герпеса), но и на фоне инфекций, вызванных другими внутриклеточными микроорганизмами (бактерии, грибы, риккетсии, простейшие), а также у больных с некоторыми видами опухолей. Для обозначения этих состояний используются термины "гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией" и "гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с опухолями" [5, 8, 9].

С целью унификации терминологии в последние годы предложен термин "гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз", который объединяет первичный (наследственный) и вторичный (приобретенный) варианты заболевания [4, 12]. При этом следует иметь в виду, что речь идет о разных заболеваниях, объединенных по чисто внешним признакам.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз разделяется на:

- первичный (семейный и спорадический)
- вторичный (синоним - гемофагоцитарные синдромы):
 - ассоциированный с инфекциями,
 - ассоциированный с опухолями,
 - другие.

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз является патологией детей раннего возраста и обусловлен генетической недостаточностью клеточного звена иммунитета (отсутствие или резкое снижение цитотоксической функции NK- и К-клеток), наследующейся по аутосомно-рецессивному типу [4, 15]. Дефицит цитотоксической активности NK-клеток ассоциируется с неконтролируемой активацией Т-лимфоцитов и макрофагов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и развитием системного воспалительного ответа, в тяжелых случаях ведущего к полиорганной недостаточности [2, 3, 5, 9]. Генетическая основа дефекта клеточной цитотоксичности окончательно не определена.

Вторичные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы встречаются во всех возрастных группах, характерной предпосылкой для их развития является наличие приобретенной иммунодепрессии [4, 12]. Классический пример - больные после трансплантации органов и тканей, получающие иммуносупрессивную терапию [16].

Опухолевые заболевания, на фоне которых зарегистрировано развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, составляют две основные группы:

- ОЛЛ, ММ, опухоли из эмбриональных клеток, тимомы, некоторые виды рака.

- Лимфатические опухоли: из Т/NK-клеток, крупноклеточные В-лимфосаркомы.

В первой группе развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, как правило, связано с присоединением инфекции до начала или в процессе цитостатической терапии. Во второй группе развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза обусловлено функциональной активностью опухолевых клеток, а именно, продукцией цитокинов (INF γ , IL-2, GM-CSF), вызывающих активацию моноцитов/макрофагов и развитие системного воспалительного ответа. В этих случаях развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза может маскировать клинику лимфатической опухоли [1, 3, 5, 14].

Клиническая картина гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза разнообразна. Типичными ранними симптомами являются лихорадка, увеличение размеров печени и селезенки. Лихорадка чаще бывает волнообразной и затяжной, но может и спонтанно снижаться. В редких случаях лихорадка появляется поздно.

Гепато- и спленомегалия - обычно выраженные и имеют прогрессирующий характер. Другими ранними симптомами зачастую являются кожная сыпь, увеличение лимфатических узлов и неврологическая симптоматика. Эритематозно-папулезная сыпь имеет неспецифический, транзиторный характер и, как правило, ассоциируется с высокой температурой. Лимфоаденопатия встречается лишь у половины больных, но может быть значительной [1, 2, 4, 12].

Симптомы поражения ЦНС иногда бывают выраженными на ранних стадиях заболевания, но чаще развиваются позже, по мере прогрессирования болезни. Неврологическая картина включает повышенную возбудимость, ригидность затылочных мышц, мышечную гипертонию или гипотонию, судороги. Могут наблюдаться поражения черепномозговых нервов (VI и VII пары), атаксия, геми- или тетраплегия, слепота, потеря сознания, а также неспецифические признаки повышения внутричерепного давления [4, 10, 12].

Симптомы поражения легких могут отражать накопление в легочной ткани лимфоцитов и макрофагов, однако провести дифференциальный диагноз с инфильтративным поражением легких вследствие развития инфекции исключительно трудно [12]. Наиболее постоянным симптомом является цитопения в крови, особенно тромбоцитопения и анемия, менее выраженной бывает нейтропения. Степень тромбоцитопении может служить полезным индикатором активности гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, так как количество тромбоцитов повышается в период ремис-

сии и быстро снижается при рецидиве [1, 4, 12].

Характерными признаками служат нарушения в обмене липидов: повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, преимущественно за счет липопротеинов низкой и очень низкой плотности, тогда как уровень липопротеинов высокой плотности снижен [12].

Типичными являются нарушения функции печени в виде повышения сывороточных трансаминаз и билирубина, уровни которых могут достигать 15-20 норм. Другими общими признаками, ассоциированными с системными воспалительными процессами, служат гиперферритинемия, гипонатриемия, гипопропротеинемия и гипоальбуминемия [1, 4, 12].

Нарушения в свертывающей системе крови, особенно гипифибриногенемия, являются постоянными симптомами активности заболевания. Причиной выраженной гипифибриногенемии служит ДВС-синдром, который в наиболее тяжелых случаях имеет острейший характер. Значительная гипопротромбинемия характерна для тяжелого поражения печени [4, 12, 13].

При исследовании спинномозговой жидкости выявляется умеренный цитоз, преимущественно за счет лимфоцитов ($5-50 \times 10^6/\text{л}$), и повышение уровня белка. В ликворе могут также обнаруживаться моноциты, но феномен гемофагоцитоза наблюдается исключительно редко. Следует подчеркнуть ограниченную информативность исследования ликвора для диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, так как состав ликвора может быть нормальным даже у больных детей с явными клиническими симптомами энцефалита [10, 12].

Диагностика. Основным морфологическим признаком гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза является неопухоловое накопление лимфоцитов и гистиоцитов в местах их "физиологического дома": селезенка, печень, лимфоузлы, костный мозг. Цитологически гистиоциты выглядят активированными: обильная, часто вакуолизированная цитоплазма с включениями фагоцитированных частиц, наличие неотчетливых нуклеол в ядре. Частым, но неспецифическим признаком служит гемофагоцитоз, преимущественно эритроцитов, реже тромбоцитов и лейкоцитов [7-9] (рис. 41).

Гистологические и цитологические признаки не являются специфичными для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, поэтому диагностика должна основываться на тщательном изучении и сопоставлении клинических, морфологических и лабораторных данных.

Исследование костного мозга на ранних стадиях нередко выявляет лишь умеренную гиперп-

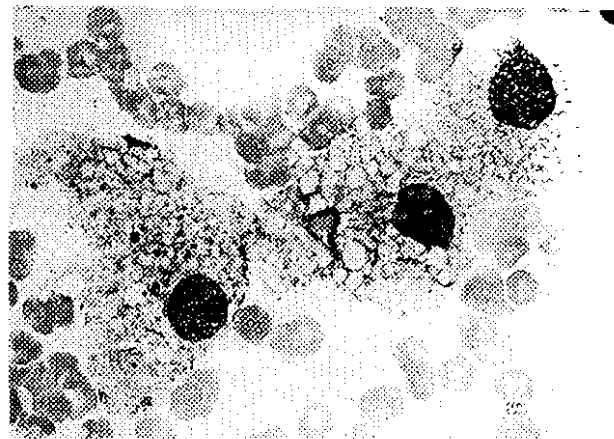


Рис. 41. Активированные макрофаги в костном мозге (цитомегаловирусная инфекция у иммунодефицитного больного) (об. $\times 100$, имм.).

лазию без характерных диагностических признаков, гемофагоцитоз обычно отсутствует. По мере развития заболевания клеточность костного мозга снижается даже в отсутствие цитотоксической терапии. Это обстоятельство сильно затрудняет проведение дифференциальной диагностики и является причиной ошибочного диагноза апластической анемии или постцитостатической гипоплазии кроветворения [4, 12].

Поражение селезенки характеризуется гиперплазией красной пульпы с выраженной инфильтрацией мононуклеарными клетками, в том числе гистиоцитами с признаками активного гемофагоцитоза. В лимфатических узлах накопление гистиоцитов, в том числе с признаками гемофагоцитоза, наблюдается преимущественно в Т-клеточных зонах. Отмечается значительная редукция В-клеточных зон лимфатических узлов и селезенки: фолликулы редкие, уменьшены в размерах, обеднены лимфоцитами. Это клеточное истощение обнаруживается даже в отсутствии предшествующего лечения кортикостероидами и цитостатиками и, по-видимому, отражает активность самого заболевания [4, 6, 8].

У больных гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом имеют место выраженные иммунные нарушения в виде гиперактивации Т-клеток и моноцитов, гиперцитокинемии, селективного дефицита клеточной цитотоксичности. Предполагается, что дефект цитотоксической функции NK- и Т-клеток "разрешает" персистенцию в организме клеточных мишеней (инфицированных вирусами?) и играет важную роль в нарушении негативной регуляции Т-клеточного иммунного ответа, что приводит к неконтролируемой активации макрофагов и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [3, 6, 9, 14, 15].

Диагностика гемофагоцитарного лимфогисти-

оцитоза трудна и в большинстве случаев заболевание при жизни остается нераспознанным. В связи с отсутствием специфических симптомов заболевания, предложены диагностические критерии [12], согласно которым диагноз устанавливается при наличии 5 следующих признаков:

1. беспричинная лихорадка;
2. внезапно наступившая 2- или 3-ростковая цитопения в крови;
3. спленомегалия;
4. гипертриглицеридемия или гипофибриногенемия;
5. наличие гемофагоцитоза в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах при условии отсутствия опухоли.

Важно подчеркнуть, что гемофагоцитоз регистрируется в начале заболевания не более чем у трети больных, поэтому рекомендуются повторные пункции костного мозга и других пораженных органов: печень, лимфоузлы, селезенка [4, 8, 12].

Лечение. Естественное течение первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза заканчивается летальным исходом в течение 2 месяцев. Непосредственными причинами смерти являются геморрагии, печеночная недостаточность или септический шок вследствие присоединения оппортунистических инфекций [1, 4, 7, 16].

Эмпирически установлено, что наиболее эффективным методом лечения первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза является химиотерапия винбластином или этопозидом в комбинации с дексаметазоном. Назначение иммуносупрессивных/цитостатических агентов имеет целью предотвратить повреждающие эффекты гиперци-

токинемии и развитие необратимых повреждений жизненно важных органов. Химиотерапия позволила лишь повысить продолжительность жизни больных первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, но не привела к излечению. Терапевтический прорыв при наследственном гемофагоцитарном синдроме достигнут благодаря применению аллогенной ТКМ. В соответствии с полученными оптимистическими результатами, современная программа лечения детей с первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом включает химиотерапию вепезидом, дексаметазоном и циклоспорином А, целью которой является достижение стабильного улучшения или ремиссии заболевания, с последующей ТКМ при наличии совместимого донора [1, 2, 4, 11].

Лечение вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов предусматривает применение этиотропной терапии. Показания к назначению иммуносупрессивной терапии и схемы ее применения не разработаны. Однако необходимость в быстром подавлении активности иммунной системы может возникнуть при неэффективности стандартных методов лечения основного заболевания и угрозе развития полиорганной недостаточности. В нескольких подобных случаях мы наблюдали положительный эффект в результате применения химиотерапии по схеме COP, CNOP, а также курсов вепезида (150 мг внутривенно 1 раз в неделю), винбластина (10 мг внутривенно 1 раз в неделю) и преднизолонa (60 мг/день внутрь) после спленэктомии (курс - 4 недели). Следует, однако, подчеркнуть, что позднее назначение иммуносупрессии положительных результатов не дает.

ПАННИКУЛИТ

Синонимы: спонтанный панникулит, рецидивирующий лихорадочный узловатый ненагнаивающийся панникулит, болезнь Weber-Christian, синдром Pfeifer-Weber-Christian, спонтанная олеогранулема, олеома, липогранулематоз, узловатый панникулит, адипонекроз, липодистрофия, стеатонекроз, панникулез [1].

Заболевание недостаточно изучено, истинную частоту определить трудно из-за пестроты в терминологии, которая отражает вариабельность клинических проявлений. Этиология неизвестна. В качестве предрасполагающих факторов рассматриваются конституционные особенности жировой ткани (болеют чаще тучные женщины).

Патологическая анатомия: субстрат составляет полиморфноклеточная инфильтрация жировой

ткани, приводящая к сдавлению и дегенерации адипоцитов, формированию гранулемы с последующим развитием фиброза в различных вариантах (гиалиноз, кальциноз, образование псевдокист) и атрофией жировой ткани. Среди клеточных элементов инфильтратов преобладают макрофаги, в том числе клетки, нагруженные липидным материалом (липофаги, "пенистые клетки"), и элементы с морфологией молодых адипоцитов. Гистохимическое исследование тканей, полученных из очагов поражений, выявило избыточное накопление в них мембранотоксичных перекисей липидов, что свидетельствует о нарушении окислительно-восстановительных процессов и предположительно играет ведущую роль в патогенезе повреждения жировой ткани [1, 2].

Клиническая картина в начале заболевания в большинстве случаев симулирует острое инфекционное заболевание: лихорадка, миалгии, оссалгии, головная боль, на фоне которых в подкожной жировой клетчатке появляются узлы размерами от 1,0 до 10,0 см в диаметре.

Первичный элемент - узел, заложенный в подкожной жировой клетчатке на различной глубине; локализация крайне переменная, типично - поражение верхних и нижних конечностей. Единичные узлы встречаются редко, чаще поражение имеет диссеминированный характер. Узлы, как правило, не вскрываются и полностью рассасываются, оставляя после себя участки атрофии с западением, изредка наблюдается вскрытие узлов с выделением желтоватой пенистой массы.

Выделяются три формы кожных поражений [1, 3]:

- узловатая - узлы четко отграничены от окружающих тканей, не сливаются, диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, цвет кожи над ними варьирует от нормального до ярко розового;
- бляшечная - отдельные узлы, сливаясь, образуют обширные конгломераты, сопровождающиеся резкой болезненностью вследствие сдавления прилегающих сосудисто-нервных пучков; цвет кожи в области поражений варьирует от розового до синюшно-багрового;
- инфильтративная - на поверхности отдельных узлов появляется флюктуация, при вскрытии выделяется желтоватая пенистая масса. В подобных случаях ставятся ошибочные диагнозы абсцесса или флегмоны.

Перечисленные формы могут сочетаться или переходить одна в другую. Длительность заболевания - от нескольких недель до нескольких лет, изредка - несколько десятков лет. По характеру течения заболевания выделяют три клинических варианта [1, 3]:

- хронический - рецидивирующее течение, симптомы интоксикации отсутствуют или незначи-

тельно выражены, гематологические показатели не нарушены;

- подострый - характерны выраженные симптомы интоксикации (гектическая лихорадка, резистентная к антибиотикам, кортикостероидам и антипиретикам), лейкопения, значительно ускоренная РОЭ, биохимические признаки поражения печени, ДВС-синдром;
- острый - приводит к летальному исходу вследствие развития полиорганной недостаточности; количество кожных высыпаний может уменьшаться вплоть до полного исчезновения.

Лабораторная диагностика. Специфические изменения в гемограмме отсутствуют или имеется тенденция к развитию анемии, лейкопении, эозинофилии. В тяжелых случаях может наблюдаться сдвиг влево в лейкограмме. В биохимических анализах крови отмечаются гипергаммаглобулинемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия. При исследовании окислительно-восстановительного баланса выявлено значительное снижение антиоксидантного потенциала крови и усиление процессов перекисного окисления липидов (снижение антиоксидантной активности липидов эритроцитов и индекса обеспеченности α -токоферолом, повышение уровня малонового диальдегида) [2, 4].

Дифференциальная диагностика панникулита проводится с различными ангиитами кожи, наиболее часто - с узловатой эритемой [3, 4].

Лечение. Выбор лечебной тактики основывается на оценке общего состояния больного. В легких случаях, при отсутствии симптомов интоксикации, применяются витамины-антиоксиданты (Е, С, А, рутин) и ангиопротекторы. При тяжелом общем состоянии больного назначаются кортикостероиды (внутрь, парентерально и местно), часто в сочетании с антибиотиками с целью профилактики или купирования сопутствующей инфекции. При крайне тяжелых формах все перечисленные препараты не эффективны, больные погибают в сроки до одного года [1-4].

БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Своеобразную группу редких заболеваний представляют собой патологические процессы, в основе которых лежит наследственный дефицит ферментов, обеспечивающих утилизацию липидов. Непрерывное накопление неметаболизированных липидов в макрофагальных элементах ведет к накоплению этих клеток в органах кровеносной системы, а иногда и за ее пределами, к увеличению селезенки, печени, лимфатических

узлов (редко), к появлению деструкций в костях. Большинство входящих в эту группу заболеваний наследуются по рецессивному типу, не сцеплены с полом.

Болезнь Гоше

В основе болезни Гоше лежит врожденная недостаточность активности лизосомного фермента - кислой β -глюкоцереброзидазы, участвующего в

радации гликофосфолипидов мембран разрушаются клетки. Болезнь Гоше описана у представителей разных этнических групп, но в 30 раз чаще хроническая форма встречается у евреев - выходцев из Европы (евреи ашкенази), чем среди других народов и восточных и средиземноморских (сефарди) евреев [1].

Заболевание было впервые описано в 1882 г. французским студентом-медиком P.C.E. Gaucher, который идентифицировал патогномичные для данного заболевания клетки, позднее названные клетками Гоше, у больного с увеличенной селезенкой. Впоследствии установили, что болезнь Гоше является наследственным заболеванием, и идентифицировали его как "лизосомную болезнь накопления", наследуемую по аутосомно-рецессивному типу. Причину заболевания - врожденный дефицит кислой β -глюкоцереброзидазы - идентифицировали в 1965 г. [2]. Позднее было показано, что в основе генетического дефекта, обуславливающего дефицит фермента, лежат мутации гена β -глюкоцереброзидазы, который локализуется в 1-й хромосоме (1q 21-23). С момента клонирования гена β -глюкоцереброзидазы в 1984 г. идентифицировано более 40 мутаций, из которых 4 являются наиболее частыми и составляют 96-98% всех мутаций в популяции евреев ашкенази и около 50% в популяции больных других этнических групп [7].

Глюкоцереброзидаза содержится в клетках различного типа, однако дефицит этого фермента имеет наибольшее значение для антигенпрезентирующих макрофагов, поскольку одной из основных функций этих клеток-"мусорщиков" является захват и переваривание клеток, закончивших свой жизненный цикл. Отсутствие или низкая активность кислой β -глюкоцереброзидазы приводит к накоплению в лизосомах макрофагов непереваренных липидов и образованию характерных клеток Гоше, имеющих плотное, почти как лимфоцитов, ядро, обычно эксцентричное и большую светло-серую цитоплазму с легкой концентрической исчерченностью (рис. 42). Величина клеток Гоше различна и колеблется в пределах от 20 до 100 мкм. В пунктате наряду с отдельными лежащими клетками встречаются и синцитиальные образования.

Патологическая анатомия. При гистологическом исследовании в разных органах обнаруживаются инфильтраты или диффузное распределение клеток Гоше. Больше всего инфильтрирована селезенка. Клетки Гоше находят в пульпе, трабекулах и фолликулах селезенки; в синусах их, как правило, нет. В селезенке они содержат желто-коричневый пигмент, в печени располагаются диф-



Рис. 42. Клетки Гоше в отпечатке селезенки (об. x100, имм.).

фузно в печеночных дольках, нарушая правильность их структуры; в стенках капилляров, вокруг синусов; в перипортальных зонах этих клеток нет [3].

Клиническая картина болезни Гоше является следствием накопления перегруженных липидами макрофагов в селезенке, печени, костях скелета, костном мозге, реже - в легких и ЦНС. Абсолютное большинство больных имеет гепато- и спленомегалию, панцитопению и выраженное в различной степени поражение костей, которое зачастую является основной клинической проблемой. В соответствии с наличием и особенностями вовлечения нервной системы выделяют три типа болезни Гоше:

- I характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- II (острый нейронопатический) - встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением центральной нервной системы, ведущим к летальному исходу;
- III (хронический нейронопатический) - объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

Острая нейронопатическая форма (тип II) болезни Гоше проявляется уже с первых месяцев жизни ребенка прогрессирующим увеличением селезенки, печени, физической и психической отсталостью. Вследствие инфильтрации костного мозга и органов факультативного кроветворения (селезенка и печень) клетками, перегруженными глюкоцереброзидами, развиваются анемия, лей-

копления и тромбоцитопения. Увеличение селезенки, гиперплазия ее стромы в свою очередь ведут к гиперспленизму и усилению гемолиза. Тромбоцитопения часто сопровождается развитием геморрагического диатеза. Симптомы поражения центральной нервной системы включают косоглазие, опистотонус, бульбарные симптомы. В терминальном периоде часто становится ведущим легочный процесс, связанный со специфической инфильтрацией альвеолярных стенок, бронхов. В мокроте в этих случаях можно найти клетки Гоше. Тяжесть симптомов нарастает; смерть наступает на 1-м или 2-м году жизни [7].

Хроническая нейронопатическая форма болезни Гоше (тип III) имеет более доброкачественное течение. Симптомы поражения нервной системы при этой форме могут включать глазодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, потерю интеллекта, нарушения чувствительности.

Наиболее частой клинической формой болезни Гоше является тип I, который встречается как у детей, так и взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Почти 2/3 больных с болезнью Гоше I типа составляют евреи ашкенази, в популяции которых частота встречаемости этого заболевания достигает от 1:450 до 1:1000 по данным разных авторов [1].

Болезнь Гоше I типа имеет широкий спектр клинических проявлений. На одном конце клинического спектра находятся бессимптомные пациенты, которые составляют от 10 до 25% всех больных и выявляются лишь при целенаправленном семейном скрининге. На другом конце клинического спектра находятся больные с массивной гепато- и спленомегалией, значительной анемией и тромбоцитопенией, течение заболевания которых сопровождается выраженным истощением и развитием тяжелых, жизненно опасных осложнений (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с наличием или без поражения костей.

Первые клинические признаки чаще появляются в юношеском возрасте или у взрослых. Вначале отмечается лишь небольшое увеличение селезенки, затем - увеличение печени. Появляется желто-коричневая пигментация, главным образом открытых частей кожи, слизистых оболочек и на склерах; при гистологическом исследовании в пигментированных участках кожи обнаруживается повышенное содержание железа и меланина, а на склерах - не-

большие скопления клеток Гоше. В процесс обычно вовлекаются и лимфатические узлы, преимущественно висцеральные. Обширные разрастания патологических клеток в костях приводят к развитию гнездного остеопороза, истончению кортикального слоя трубчатых костей. Возможны тяжелые деформации скелета, например, расширение дистального отдела бедренной кости - симптом "эрлейерской колбы", горб, патологические переломы. Поражение костей может проявляться хроническими болями или кризами сильнейших оссаций с локальной припухлостью и лихорадкой, что зачастую служит основанием для ложного диагноза остеомиелита. В легких клетками Гоше инфильтрирована интерстициальная ткань альвеолярных перегородок, они содержатся среди альвеолярных макрофагов [7, 9].

Патофизиология клинических проявлений болезни Гоше. Патогенез многообразных клинических проявлений болезни Гоше прежде связывался только с накоплением в органах и тканях перегруженных липидами макрофагов, механическим замещением и нарушением нормальной структуры тканей клетками Гоше. Однако не вполне ясным оставалось происхождение панцитопении, аваскулярных некрозов, нейротоксических эффектов, развитие цирроза печени. Патогенез некоторых из указанных клинических проявлений проявился по мере изучения биологических эффектов системной активации макрофагов (см. раздел "Реактивные макрофагальные пролиферации"). Активация макрофагов под действием неупотребленных липидов и продукция активированными макрофагами провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α , IL-6), цитотоксических медиаторов (активные формы кислорода, нитроксид) и прокоагулянтных факторов (тромбопластин) лежат в основе симптомов интоксикации (истощение, лихорадка), усиленной резорбции костей (активация остеокластов) и, предположительно, в основе нейротоксических эффектов, панцитопении и развития цирроза печени при тяжелых формах болезни Гоше.

Диагноз. Увеличение селезенки, печени, та или иная цитопения в крови всегда должны сопровождаться пункцией и трепанобиопсией костного мозга. Специфическим и достаточным признаком болезни Гоше является цитологическая картина пунктата костного мозга, где обнаруживается много (а не 1-2) клеток Гоше. Очень редко единичные подобные клетки встречаются при хроническом миелозе, лимфатических лейкозах, т.е., при заболеваниях, имеющих совсем иную, чем болезнь Гоше, клиническую картину. Если больному планируется заместительная ферментная терапия, то

Диагноз болезни Гоше должен быть подтвержден химическим методом, путем определения активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови. Молекулярные методы диагностики болезни Гоше позволяют выявлять гетерозиготных носителей дефицита β -глюкоцереброзидазы и ставить диагноз в пренатальном периоде.

Лечение. До 1991 г. основными лечебными мероприятиями при болезни Гоше были спленэктомия и паллиативное облучение деструктивных участков поражения костей с целью купирования боли. После создания в 1991 г. лекарственных препаратов экзогенной глюкоцереброзидазы показания для спленэктомии ограничались и включают тяжелые аутоиммунные осложнения, быстрый рост селезенки или гигантские размеры печени, что может обусловить рефрактерность больного к заместительной терапии ферментом (глюкоцеразой). Показаниями для назначения заместительной ферментной терапии при болезни Гоше I типа служат анемия, тромбоцитопения, поражение костей или органомегалия. У детей с тяжелыми формами заболевания (тип II и III) имеются абсолютные показания для начала заместительной терапии сразу после установления диагноза [4].

Большинство больных в настоящее время получают рекомбинантную форму энзима. Лечение назначается 1 раз в 2 недели, каждую неделю или 2-3 раз в неделю в высоких (60 МЕ/кг), средних (15-30 МЕ/кг) или низких (2,3 МЕ/кг) дозах. Оптимальная тактика начальной и поддерживающей терапии не установлена, так как хорошие ответы описаны при всех режимах лечения. Положительный эффект (сокращение размеров печени и селезенки, ослабление цитопении) проявляется спустя 4-6 месяцев от начала ферментной терапии и продолжается на протяжении последующих 9-18 месяцев лечения. Еще медленнее подвергаются регрессу симптомы поражения костей [4, 6].

С появлением заместительной ферментной терапии показания к ТКМ при болезни Гоше ограничались тяжелой детской формой - острой нейронопатической [5]. В будущем перспективным методом лечения может стать генная терапия - введение ДНК, кодирующей глюкоцереброзидазу, в аутологичные стволовые гемопоэтические клетки с последующей инфузией этих генетически измененных клеток больному [4].

Болезнь Ниманн-Пика

Заболевание встречается очень редко. В основе болезни лежит дефицит фермента сфингомиелиназы. В результате в макрофагах накапливаются сфинголипиды, которые придают клеткам

характерный пенистый вид (клетки Пика). Заболевание впервые описал в 1914 г. Niemann, затем в 1922 г. Pick. Болезнь сопровождается гепато- и спленомегалией, инфильтрацией легких.

Патогенез внешних проявлений болезни определяется инфильтрацией органов (селезенка, печень, костный мозг, лимфатические узлы, ЦНС) клетками Пика. Хотя морфология этих клеток и не строго специфична для описываемой патологии, их обилие в пунктате или гистологическом препарате при соответствующей клинической картине позволяет считать их присутствие патогномичным для этого заболевания. Клетки Пика имеют размеры до 90 мкм, ядро круглое, с грубой структурой хроматина, цитоплазма выполнена пенистой или мелкопузырьковой субстанцией.

Есть несколько типов заболевания, и все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Первый тип диагностируется у детей первых месяцев жизни. Наряду с увеличением селезенки нарастают неврологические, психические нарушения; иногда на глазном дне обнаруживают вишнево-красные пятна. Болезнь заканчивается смертью ребенка в первые годы жизни. Эта форма чаще встречается у евреев ашкенази. Вторая форма характеризуется преимущественным увеличением селезенки и печени, прогрессирует медленно, больные могут быть взрослыми [8].

Обе формы **диагностируют** с помощью цитологического изучения пунктатов из увеличенных органов (пенистые клетки). Кроме того, можно выявить недостаточность активности сфингомиелиназы в культуре фибробластов. Возможны диагностика гетерозиготного носительства, а также антенатальное определение активности фермента у плода.

Наряду с быстро прогрессирующими формами, обусловленными тяжелым дефицитом сфингомиелиназы, бывают случаи медленного развития болезни, когда на фоне органной патологии (гепато- и спленомегалия) не выражена недостаточность этого фермента.

Болезнь Ландинга

- рецессивно-аутосомно наследуемый дефицит В-галактозидазы, сопровождающийся разрастанием клеток, содержащих мукополисахариды. Нарушается костеобразование, возникают гепато- и спленомегалия, неврологические нарушения. В крови присутствуют лимфоциты со светлыми вакуолями. В костном мозге и увеличенных органах обнаруживаются клетки, напоминающие клетки Пика. На глазном дне можно определить вишнево-красные пятна. Заболевание встречается в виде злокачественной формы с малой продолжи-

тельностью жизни (смерть обычно наступает на 1-м, 2-м году) и медленно развивающейся формы с преобладающим поражением скелета без существенной гепато- и спленомегалии.

Точная диагностика возможна по обнаружению дефицита β -галактозидазы в тканях. Возможна диагностика в антенатальном периоде.

Болезнь Вольмана

- накопление холестерина и триглицеридов вследствие наследственного дефекта кислой липазы. Наследование - аутосомно-рецессивное. Клиническая картина складывается из гепато- и спленомегалии, желудочно-кишечных нарушений, анемии в первые годы жизни ребенка. Лимфоциты крови содержат вакуоли в цитоплазме и ядре.

В костном мозге бывает множество клеток с пенистой цитоплазмой, сходных с клетками Пика. Продолжительность жизни не превышает полугода.

Болезнь Тандасир

характеризуется накоплением в тканях эфиров холестерина. В плазме больных отсутствуют α -липопротеины. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клиническая картина: значительное увеличение миндалин и появление на них оранжевой исчерченности, лимфаденопатия, спленомегалия. Болезнь протекает доброкачественно. В костном мозге много клеток с жировыми вакуолями.

Лечение перечисленных болезней обмена симптоматическое.

ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Цитостатическая болезнь [А.И. Воробьев, 1965] - своеобразное полисиндромное заболевание, возникающее в связи с действием на организм цитостатических факторов и обусловленное гибелью делящихся клеток, в первую очередь, костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта, кожи; нередкое проявление цитостатической болезни - поражение печени. Причиной болезни могут быть цитостатические препараты для лечения опухоли или подавления иммунитета, ионизирующая радиация (см. раздел "Острая лучевая болезнь"), некоторые химиопрепараты и антибиотики с цитостатическим действием. Широкое использование цитостатических средств привело к случайным отравлениям детей, приему цитостатиков с суицидальной целью и др. Порочный способ прерывания беременности, в том числе - трубной, с помощью инъекции в зародыш цитостатиков, привело к появлению этого осложнения в гинекологической практике.

При хорошем гематологическом контроле (подсчет лейкоцитов по крайней мере дважды в неделю) курс цитостатической терапии редко приводит к неожиданным инфекционным осложнениям агранулоцитоза.

Клиническая картина заболевания складывается в первую очередь из гранулоцитопении и тромбоцитопении (больше угнетается гранулоцитарный росток) и связанных с ними осложнений - ангины, пневмонии, кровоточивости и др. В патологический процесс наряду с костным мозгом вовлекаются желудочно-кишечный тракт, кожа и другие системы.

В развернутой картине цитостатической болезни первым обнаруживается оральная синдром -

отек слизистой оболочки рта. Дальнейшая динамика орального синдрома зависит от дозы цитостатического препарата: в одних случаях отек переходит в легкий гиперкератоз (появление белесоватых наложений, вначале легко, а затем с трудом отделяемых от слизистой оболочки), в других (при больших дозах) развивается язвенный стоматит.

Иногда язвенный стоматит предшествует цитостатической гранулоцитопении и тромбоцитопении, но нередко и совпадает с ними, причем они резко отягощают его.

В гематологическом синдроме цитостатической болезни часто важную роль играет агранулоцитоз.

Агранулоцитозом считается снижение уровня лейкоцитов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ или уровня гранулоцитов ниже $0,75 \times 10^9/\text{л}$.

Знание основных закономерностей нормального кроветворения позволяет понять действие разных цитостатических препаратов, уровни поражения кроветворения, обуславливающие и время наступления, и выраженность гематологического синдрома, и распространенность поражения по росткам гемопоэза (А. И. Воробьев и др., 1974).

Так, если поражены все 3 ростка миелопоэза, то лекарственный препарат подействовал на клетку-предшественницу миелопоэза. Чем на более ранние этапы кроветворения действует препарат, тем позже, даже при больших дозах, появляется изменение в крови. Миелосан даже в большой дозе не разрушает созревающих клеток, и показатели крови поддерживаются на уровне, близком к норме, около 2 недель.

Картина крови при цитостатической болезни характеризуется закономерным уменьшением числа лейкоцитов и тромбоцитов; нередко отмечается и анемия. Лейкопения выражается в снижении уровня всех клеток - гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов - и может достигать очень низких цифр - $0,1 \times 10^9/\text{л}$ и менее клеток, однако единичные гранулоциты, как правило, в крови все-таки сохраняются. Тромбоцитопения также может быть очень глубокой - до нескольких тысяч $\times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов. Вместе с тем различные цитостатические препараты неодинаково подавляют нормальное кроветворение в целом: циклофосфан, винкристин в терапевтических дозах мало угнетают тромбоцитопоз в противоположность рубомицину и метотрексату.

Отсутствие гранулоцитов приводит к появлению септицемии с высокой температурой, картиной интоксикации, проливным потом без местных очагов воспаления. Одним из наиболее частых осложнений агранулоцитоза становится пневмония с очень скудной симптоматикой: сухой кашель, одышка, цианоз, ограниченный участок бронхиального дыхания, единичные крепитации или сухие хрипы в том же месте. В отдельных случаях и рентгенологически определить очаг воспаления в легких не удастся. Появление гранулоцитов ведет к ослаблению интоксикации, но иногда и к усилению физикальных признаков пневмонии.

В прежние годы важнейшим инфекционным осложнением агранулоцитоза была ангина, теперь, по-видимому, в связи с широким применением антибиотиков, подавляющих стрептококк, она стала реже, обычно не отличается особенной тяжестью, редко ведет к обширным некрозам.

Параллельно с агранулоцитозом развивается и тромбоцитопения, хотя нередко падение тромбоцитов до критических цифр, равно как и их подъем, опережает динамику лейкоцитов на 1-2 дня.

Понятие о критическом уровне тромбоцитов - определено: сколько-нибудь опасного геморрагического синдрома при уровне тромбоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$ обычно не развивается. Эту цифру мы считаем условно критической. Вместе с тем у многих больных с апластической анемией уровень тромбоцитов может многие месяцы, а при аутоиммунной тромбоцитопении - годы оставаться на более низких цифрах, без выраженной кровоточивости. При цитостатической болезни кровоточивость определяется не только глубиной тромбоцитопении, но и ее продолжительностью. Могут наблюдаться желудочно-кишечные геморрагии, носовые кровотечения, кровоизлияния в мозг. На высоте болезни тромбоциты нередко сни-

жаются до критических цифр, иногда до нуля, ретикулоциты в крови в период миелотоксического агранулоцитоза не определяются.

Продолжительность агранулоцитоза (панцитопении) обычно не превышает 1-2 недели. Однако при передозировке миелосана, хлорбутина, при обычных дозах сарколизина у больных с почечной недостаточностью продолжительность глубокой цитопении может быть существенно больше.

Выход из цитостатической миелодепрессии сопровождается нарастанием числа тромбоцитов и лейкоцитов, появлением молодых форм, увеличением процента ретикулоцитов. Выход из лейко- и тромбоцитопении происходит обычно постепенно, в течение нескольких дней; клиническое разрешение осложнений цитопении (инфекции, геморрагии) наступает обычно несколько раньше нормализации гематологических показателей.

Одним из самых грозных и до недавнего времени часто смертельных проявлений цитостатической болезни является **некротическая энтеропатия** - острый воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте, обусловленный гибелью клеток его эпителия. Как правило (но исключения могут быть!) поражение слизистых оболочек сочетается с цитостатическим агранулоцитозом, тромбоцитопенией. При остром лучевом поражении возможны ситуации преимущественного облучения кишечника - доза выше 400 рад, при несколько меньшей дозе облучения костного мозга. В этом случае симптомы некротической энтеропатии разовьются до агранулоцитоза. Выделяются четыре типа некротической энтеропатии (Amromin, 1968):

Тип I - ишемический энтероколит (или псевдомембранозная энтеропатия) проявляется ограниченным некрозом слизистой оболочки кишечника, как правило, тонкого. Некроз развивается вследствие ишемии, обусловленной нарушением центральной гемодинамики и микроциркуляторных расстройств при шоке любого генеза.

Тип II - язвенно-некротическая энтеропатия тонкого и толстого кишечника (как правило дистального отдела тонкого кишечника и восходящего отдела толстого). Кроме множественных распространенных эрозий слизистой оболочки, отмечаются значительное утолщение всей стенки кишечника из-за отека (часто геморрагического) и распространение некроза до серозного слоя, возможны перфорации и перитонит. Особенностью этого типа некротической энтеропатии является локализация поражений в отделах кишечника с развитым лимфатическим аппаратом. При лейкозах в основе энтеропатии данного типа может лежать лейкоэмическая пролиферация в лимфати-

ческих структурах кишечника.

Тип III - геморрагическая некротическая энтеропатия - кровоизлияние в стенку тонкого и толстого кишечника со вторичным инфицированием кишечной флорой и развитием язвенно-некротических изменений, сходных с таковым при энтеропатии типа II.

Тип IV - язвенно-некротические изменения полости рта, глотки, пищевода, прямой кишки, заднего прохода и влагалища. По Amgotin, одним из главных предрасполагающих факторов служит механическое повреждение слизистой оболочки. Кроме того, эти области наиболее часто поражаются грибами.

Распространенная энтеропатия, особенно типа II и III, неизбежно ведет к размножению и расселению кишечной флоры, что у больных агранулоцитозом дает, как правило, грамотрицательную септицемию с развитием эндотоксического шока.

Клиническая картина некротической энтеропатии в условиях агранулоцитоза имеет ряд особенностей. Клинические и анатомические нарушения не совпадают. Один из первых симптомов - гипертермия, затем появляются или понос, или кашицеобразный стул, или запор. Часто отмечаются умеренное вздутие живота и боль, обычно сильная, схваткообразная, чаще всего в илеоцекальной области, сопровождающаяся напряжением брюшной стенки и симптомами раздражения брюшины.

Особые трудности в диагностике брюшных катастроф (прежде всего прободений язвы кишечника) у больных с некротической энтеропатией возникают тогда, когда они принимают преднизолон, который противопоказан при цитостатической болезни.

На фоне действия преднизолона ранняя диагностика развивающегося перитонита становится невозможной, так как все болевые симптомы теряют выразительность и даже перистальтика кишечника сохраняется довольно долго, хотя и становится вялой.

Объективно начальными признаками некротической энтеропатии являются плеск и урчание при пальпации илеоцекальной области и болезненность там же. В это время язык обложен и суховат. Нарастающие признаки раздражения брюшины, исчезновение перистальтики кишечника, обнаружение выпота в брюшную полость, появление сухости языка служат показанием к лапаротомии (угроза прободения или прободение).

Следует подчеркнуть, что внезапная резкая

боль в животе у таких больных, сопровождающаяся коллапсом и появлением симптомов раздражения брюшины, достаточно характерна для прободения язвы кишечника. Продолжительность некротической энтеропатии в условиях современной терапии не превышает 1-1,5 недель и, как правило, заканчивается выздоровлением.

Эпиляция очень часто бывает при цитостатической болезни и служит ценным признаком цитостатического происхождения всех остальных симптомов, что иногда важно в экспертных ситуациях.

Довольно опасное проявление цитостатической болезни - гепатит. Он возникает обычно при применении циклофосфана, 6-меркаптопурина, метотрексата, рубомицина и начинается без продромы - возникают желтуха при стабильном самочувствии, умеренное увеличение печени, гипертрансаминаземия, высокая щелочная фосфатаза при сравнительно невысокой билирубинемии (главным образом за счет прямого билирубина). Можно полагать, что при тщательном контроле за трансаминазами и щелочной фосфатазой цитостатический гепатит будет выявляться гораздо чаще, так как обнаруживаются обычно лишь случаи с желтухой, которая бывает непродолжительной, а повышение уровня трансаминаз нередко задерживается на много недель. Исчезновение желтухи, нормализация размеров печени и уровня трансаминаз свидетельствуют о ликвидации гепатита и возможности продолжать цитостатическую терапию, если необходимо.

Реже цитостатическое повреждение печени проявляется картиной веноокклюзионной болезни, характеризующейся увеличением размеров и болезненностью печени, развитием асцита; при этом выраженность желтухи и трансаминаземия могут быть незначительными. В основе веноокклюзионной болезни лежит поражение печеночных вен, в первую очередь, мелких печеночных вен ацинуса, особенно чувствительных к токсичным агентам.

Лечение. Для предупреждения инфекционных осложнений цитостатической болезни сразу при падении гранулоцитов и тромбоцитов до критического уровня больных нужно помещать в специальный изолятор. Палату-изолятор во время пребывания в ней больного в течение суток (исключая ночное время) облучают ультрафиолетовыми лампами (БУВ-15 или БУВ-30), подвешенными на стенках палаты на уровне 2 м от пола, причем нижняя лампа вынимается, и облучение осуществляется только с помощью верхней лампы, экранированной снизу щитком; при появлении запаха озона лампы на время выключают, палату

проветривают. Пол, стены, оборудование палаты ежедневно протирают антисептическим раствором (диацид, роккал или 1% раствор хлорамина). Больного ежедневно переодевают в стерильное белье и меняют белье на постели; ежедневно его обмывают (или обтирают, если состояние тяжелое) антисептическим раствором. Персонал должен входить в палату в масках, бахилах и шапочках, предварительно вымыв руки антисептическим раствором. Содержание больных с агранулоцитозом в асептическом изоляторе с ультрафиолетовыми лампами приблизительно в 10 раз снижает частоту инфекций верхних дыхательных путей и легких [З.А. Коробченко и др., 1971; Л.А. Махонина и др., 1978].

Система противоинфекционных мероприятий включает не только борьбу с экзогенной инфекцией, но и подавление патогенной и условно-патогенной эндогенной флоры. Прежде всего это - санация слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с помощью неабсорбируемых антибиотиков (см. следующий раздел).

Больным с агранулоцитозом назначают щадящую диету без консервированных продуктов и избытка клетчатки, а также блюд, ранее провоцировавших диспепсию у данного больного. Не следует назначать рацион с высокой энергетической ценностью, вполне достаточно 2000 ккал. В целях полного очищения желудочно-кишечного тракта от флоры пища стерилизуется в скороварках, при частичной санации в этом необходимости нет.

При повышении температуры до фебрильных цифр или обнаружении очагов инфекции - пневмония, инфильтраты в мягких тканях, энтерит - необходимо тщательно определить размеры очага инфекции, взять отделяемое из него для посева, начать ежедневные посевы крови и мочи; сделать рентгенограмму грудной клетки и в тот же день начать терапию антибиотиками широкого спектра, нистатином (до 6-10 млн. ЕД/сут). В период агранулоцитоза, как и при глубокой тромбоцитопении, подкожные и внутримышечные инъекции отменяют, все препараты вводят внутривенно или внутрь.

При гипертермии до выявления возбудителей инфекции или очага инфекции (септицемия) проводят эмпирическую терапию антибиотиками широкого спектра действия.

Посевы крови и мочи делают ежедневно. Очаг инфекции в мягких тканях наряду с общей антибиотикотерапией требует хирургического вмешательства, необходима ежедневная обработка раны при соблюдении всех правил асептики и повторных посевах отделяемого из

раны.

При развитии некротической энтеропатии немедленно (часто такое решение должен принимать дежурный ординатор!) назначается **полное голодание**. К этому назначению необходимо относиться как к важнейшему компоненту терапии этой патологии: с того момента, как в практику лечения некротической энтеропатии был введен голод, смертельных исходов от этой некогда крайне опасной патологии практически не стало. Даже если дежурный врач оценил процесс недостаточно точно и назначил полное голодание при гипертермии, не связанной с некротической энтеропатией, или принял за нее боли в животе, обусловленные внекишечной патологией, никакого вреда больному 1-2-дневное голодание принести не может. Напротив, опоздание с назначением полного голодания может способствовать быстрому прогрессированию деструктивного процесса в желудочно-кишечном тракте.

Голодание должно быть полным: ни соки, ни минеральные воды, ни чай недопустимы. Больному разрешают пить лишь кипяченую воду. Важно, чтобы вода не имела никакого вкуса, чтобы ничто не провоцировало желудочную, панкреатическую секрецию и отделение желчи. Ни холод, ни грелки на живот не используют. Никакие медикаменты внутрь в период голода не назначают, все препараты вводят только внутривенно. Обычно уже через несколько часов голодания больные отмечают уменьшение боли в животе и урежение позывов при поносе. Само по себе начало некротической энтеропатии практически всегда сопровождается анорексией, поэтому назначение голодания не вызывает тягостных ощущений у больных. Продолжительность голодания ограничивается временем прекращения всех признаков некротической энтеропатии и обычно не превышает 7-10 дней. В отдельных случаях больные голодают около месяца.

Выход из голодания занимает приблизительно такое же время, как и сам период голодания; день за днем понемногу увеличивают сначала частоту приемов пищи, затем ее объем и, наконец, энергетическую ценность. В первые дни дают только 300-400 мл воды и сыворотки от простокваши, а также 50-100 г творога или овсяной каши в 2-3 приема. Постепенно количество каши увеличивают, дают гречневую, манную, добавляют сырую капусту и морковь в виде салата, белковый омлет, простоквашу. Позже других блюд добавляют мясные, сначала фрикадельки, паровые котлеты. В последнюю очередь больному разрешают есть хлеб.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В период миелотоксического агранулоцитоза цитостатической болезни частота инфекционных осложнений составляет более 80%. В большинстве случаев источником инфекции, прежде всего бактериальной и грибковой этиологии, является желудочно-кишечный тракт. В этой связи больным проводятся селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта и профилактика микотических инфекций [1]. Для частичной санации кишечника назначаются антибактериальные средства, эффективные прежде всего в отношении грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.). Используются неабсорбируемые антибиотики, назначаемые *per os* (полимиксин В, канамицин, гентамицин), триметоприм/сульфаметоксазол и фторхинолоны. Триметоприм/сульфаметоксазол обладает также активностью в отношении *Pneumocystis carinii*. Выбор препаратов в клинике определяется чувствительностью к ним внутрибольничных микроорганизмов. Профилактическое применение указанных антибактериальных препаратов приводит к снижению частоты инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Минимальная частота грамотрицательных инфекций была зафиксирована при назначении фторхинолонов.

Вместе с тем назначение антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений не лишено недостатков и основной из них - рост резистентности к ним бактерий. Прежде всего по этой причине применение антибиотиков для селективной деконтаминации кишечника строго регламентировано и показано лишь при курсах химиотерапии, сопровождающихся развитием миелотоксического агранулоцитоза длительностью более 4-5 дней. В остальных случаях достаточно осуществлять бактериологический контроль за слизистой рта (посевы 1 раз в 7-10 дней), а при появлении признаков стоматита или выявлении грамотрицательных бактерий в посевах следует назначать антибиотики, используемые для селективной деконтаминации кишечника, но уже с учетом чувствительности обнаруженной микрофлоры.

Алгоритм проведения профилактики бактериальных инфекций следующий: до введения цитостатических препаратов проводятся посевы со слизистой рта. Для селективной деконтаминации используются неабсорбируемые антибиотики или триметоприм/сульфаметоксазол, назначаемые при коротких курсах химиотерапии ("7+3", Dexa-Beam и другие) с 1-го дня цитостатического лечения, при длительных курсах - с момента сниже-

ния лейкоцитов до уровня $1,2-1,5 \times 10^9/\text{л}$. На протяжении курса цитостатической терапии, после ее окончания проводятся контрольные посевы со слизистой полости рта 1 раз в 7-10 дней и в случае возникновения стоматита. При выделении грамотрицательных бактерий проводится смена препаратов с учетом результатов чувствительности или триметоприма/сульфаметоксазола на неабсорбируемые антибиотики (полимиксин В) или фторхинолоны; синегнойной палочки - на цiproфлоксацин или полимиксин.

Реципиентам костного мозга (стволовых клеток крови) с 1-го дня высокодозной химиотерапии (или за 1 день до нее) назначается цiproфлоксацин или полимиксин В. В период миелотоксического агранулоцитоза посевы со слизистой полости рта проводятся 1 раз в неделю.

Препараты, используемые для частичной санации кишечника, в том числе и у реципиентов костного мозга, отменяются, когда уровень лейкоцитов поднимается до $1 \times 10^9/\text{л}$ и в посевах из полости рта не обнаруживаются грамотрицательные бактерии.

Профилактика грибковой инфекции осуществляется назначением антимикотических препаратов (в основном перорально), эффективных в отношении грибов рода кандиды. Используются нистатин, кетоконазол, амфоглюкамин, амфотерицин В (суспензия, таблетки, парентерально), флуконазол, итраконазол.

Наиболее эффективное и удобное средство для профилактики кандидоза - флуконазол. Препарат малотоксичен, хорошо переносится; может назначаться как перорально, так и парентерально; всасываемость препарата в кишечнике не связана с приемами пищи; принимается однократно в сутки. Профилактическая доза флуконазола у больных гемобластозами должна быть не менее 100 мг, а при назначении антибиотиков доза удваивается (200 мг и более). При ТКМ стартовая доза флуконазола составляет не менее 200 мг, в случае добавления системных антибиотиков увеличивается до 400 мг.

Профилактическое применение флуконазола в стартовой дозе 400 мг у реципиентов костного мозга (сравнение с плацебо) привело не только к достоверным различиям в уменьшении колонизации дрожжевыми грибами слизистых, снижении частоты поверхностного и системного кандидоза, но, что очень важно, к достоверному снижению летальности от грибковых инфекций [11].

Другой препарат из группы триазоловых, используемый для профилактики грибковых инфек-

ций, - итраконазол. В отличие от флуконазола обладает активностью не только в отношении кандид, но и аспергилл. Выпускается в виде капсул и суспензии. Биодоступность препарата, используемого в капсулах, неустойчивая, зависит от приема пищи. По этой причине он не может назначаться больным с нейтропенией. Новая форма итраконазола - в суспензии - хорошо всасывается. Профилактическая доза итраконазола составляет 5 мг/кг, доза разделяется на два приема в сутки. Применение итраконазола ограничивается нежелательными взаимодействиями его с другими препаратами. Итраконазол потенцирует нейротоксическое действие винкристина и не назначается при винкристинсодержащих курсах химиотерапии; повышает концентрацию циклоспорина в крови, поэтому нежелательно назначение итраконазола при аллогенной ТКМ, особенно в случаях развития болезни "трансплантат против хозяина".

В последнее время отмечается рост резистентности грибов практически ко всем имеющимся противогрибковым препаратам, и профилактическое применение антимикотиков также ограничивается. Профилактика кандидоза проводится реципиентам костного мозга (при аллогенной ТКМ всем больным, при аутологичной - в группе высокого риска развития инвазивных микозов) и больным острыми миелоидными лейкозами (курсы индукции, консолидации) [11, 29]. Остальным пациентам курсы химиотерапии проводятся без назначения противогрибковых препаратов, но с обязательным микробиологическим контролем слизистой рта (посев на среду Сабуро) 1 раз в 7-10 дней. При выявлении кандидозного стоматита в период агранулоцитоза назначаются системные антимикотики (флуконазол - по 400 мг, ежедневно, в течение первых 3 дней, далее - по 200 мг ежедневно, итраконазол в суспензии в суточной дозе 10 мг/кг), вне агранулоцитоза - можно ограничиться применением клотримазола или нистатина, или полосканиями полости рта.

Кроме флуконазола и итраконазола, для профилактики кандидоза применяются кетоконазол (по 200 мг 2 раза в сутки), нистатин (эффективен лишь в дозе не менее 30 млн ед. в сутки), амфотерицин В в виде суспензии или пастилок (1,5-2 г в сутки). При назначении этих препаратов снижается колонизация кандидами слизистых, наблюдается уменьшение частоты поверхностного кандидоза. Амфотерицин В, назначаемый перорально, не оказывает профилактического действия в отношении аспергилл.

Профилактический прием антимикотических средств начинается с первого дня высокодозной

химиотерапии или за день до нее. Критерии прекращения профилактики - отмена всех антибиотиков, отсутствие клинических признаков стоматита (допускается колонизация кандидами слизистой рта), повышение уровня лейкоцитов до $1 \times 10^9/\text{л}$.

Больным, имевшим в анамнезе герпетическую вирусную инфекцию (Herpes simplex или Herpes zoster), проводится профилактика ацикловиром (по 200 мг x 3 раза в день перорально, при миелотоксическом агранулоцитозе переход на внутривенное введение препарата - по 250 мг x 2 раза в день, длительность инфузии - 1 ч) при проведении курсов высокодозной химиотерапии, при лечении флударабином с 1-го дня курса полихимиотерапии и до выхода из агранулоцитоза.

Профилактика пневмоцистной инфекции осуществляется триметоприм/сульфаметоксазолом. Проводится больным, перенесшим пневмоцистную инфекцию, реципиентам костного мозга, пациентам с Т-клеточным иммунодефицитом. Назначается бисептол по 960 мг x 2 раза в сутки (расчет по триметоприму - 5 мг/кг/день), применение ежедневное или 2-3 раза в неделю. Профилактическое действие в отношении *Pneumocystis carinii* оказывает также пентамидин. Применяется в виде ингаляций, однократная доза - 300 мг, ингаляции проводятся каждые 4 недели.

В течение последних лет в гематологических стационарах отмечается увеличение частоты аспергиллеза, иногда носящего характер эпидемий. В отличие от кандидоза, аспергиллез не относится к эндогенной инфекции: входные ворота для аспергилл - верхние дыхательные пути. Описаны случаи возникновения внутрибольничных эпидемий аспергиллеза при проведении ремонтных работ в здании клиники или вблизи от нее.

Профилактика аспергиллезной инфекции включает, прежде всего, тщательный контроль за санитарно-эпидемиологическим состоянием стационаров: регулярное проведение посевов воздуха - 1 раз в месяц, учащение их во время строительных работ в клинике; запрещается держать цветы в палатах, в холле отделений, особенно посаженные в землю; при обнаружении аспергилл необходимо проводить замену фильтров или обработку их парами формальдегида. Частота развития плесневых микозов значительно меньше среди больных, изолированных в палатах с ламинарным потоком воздуха или оснащенных фильтрами высокой степени очистки воздуха (HEPA-фильтрами).

Медикаментозная профилактика аспергиллеза проводится лишь в клиниках с высокой частотой выявления аспергиллезных инфекций. Назначаются итраконазол (по 200 мг - 2-3 раза в день)

или амфотерицин В; проводятся инстилляци амфотерицином В слизистой носовой полости (по 3 мг 3 раза в день) или ингаляции амфотерицином В (50 мг амфотерицина В растворяют в 10 мл дистиллированной воды, 1 мл из этого раствора добавляют к 3 мл 5% раствора глюкозы, ингаляции проводят 2 раза в день по 10 мин). Перед каждой процедурой необходимо проводить стерилизацию ингалятора. Профилактика также может проводиться амфотерицином В, вводимым внутривенно в низких дозах (0,1 мг/кг ежедневно). При трансплантации аллогенного костного мозга оправдано применение липосомального амфотерицина В для профилактики аспергиллеза, особенно в период развития болезни "трансплантат против хозяина". Используется в дозе 2 мг/кг 3 раза в неделю или 1 мг/кг ежедневно. Профилактическое применение указанных препаратов приводит лишь к незначительному снижению частоты инвазивного аспергиллеза.

Эпидемиология инфекционных осложнений. Спектр микроорганизмов, способных вызвать инфекционные осложнения у иммунокомпрометированных больных, крайне разнообразен, это - бактерии, грибы, вирусы, простейшие. Нередко, особенно в период нейтропении, инфекции носят смешанный характер.

В течение последних 20 лет отмечается изменение спектра бактериальных патогенов. В 70-е годы преобладали инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, в основном *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., которые составляли 60-70%. Частота инфицирования грамположительными бактериями была около 30% и среди них преобладал *Staphylococcus aureus*. В настоящее время на долю грамотрицательных микроорганизмов приходится около 30%, а частота выявления грамположительных бактерий достигает 60-70%.

Из **грамположительных** бактерий доминируют коагулазо-негативные стафилококки, а среди них *Staphylococcus epidermidis*. Основным источником инфекции является кожа, проникновение бактерий происходит с кожи больного или с рук медперсонала; в 50% случаев - через центральный венозный катетер. Другой источник стафилококковых септицемий при агранулоцитозе - кишечник. Не исключено инфицирование стафилококками через воздух, аэрогенным путем [8]. Летальность при септицемии, вызванной коагулазо-негативным стафилококком, невысокая - не более 5%.

В последнее время возрастает частота инфицирования зелеными стрептококками, и среди грамположительных патогенов при септицемии они занимают второе место. Большая частота

инфекций, вызванных *S. viridans*, наблюдается при проведении курсов химиотерапии, приводящих к развитию тяжелых мукозитов (лечение высокими дозами цитозара, вепезида, ТКМ), а также при использовании фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) внутрь в программе селективной деконтаминации кишечника. В 10% случаев при стрептококковой септицемии (зеленящий стрептококк) развиваются тяжелые осложнения: септический шок, респираторный дистресс-синдром. Отмечаются появление и распространение пенициллинрезистентных штаммов зеленого стрептококка, снижается чувствительность их ко многим β -лактамным антибиотикам, в том числе и к макролидам, что создает трудности в лечении. Летальность при стрептококковой инфекции высокая - 17% и более [24].

Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, частые в 70-х годах, в настоящее время редкие, но для них также остается характерной высокая летальность. Обычно проникновение бактерий происходит через центральный венозный катетер, типичным является развитие тяжелых осложнений, таких, как септические тромбозы, возникновение очагов (отсевов) в паренхиматозных органах, сепсис.

В части клиник энтерококки при септицемии занимают третье место, среди них чаще встречается *Enterococcus faecium*. В основном это катетер-ассоциированные септицемии. Наряду с увеличением частоты энтерококковой инфекции, отмечается явный рост резистентности их к антибиотикам, особую тревогу вызывает регистрируемая резистентность к ванкомицину. Летальность при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными штаммами энтерококка, достигает 40% и более [32].

Среди **граммотрицательных** бактерий, наряду с выявлением *Ps. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., регистрируются инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*; бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра; иными псевдомонадами - *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Ps. stutzeri*. Отмечается рост резистентности этих микроорганизмов ко многим антибиотикам (аминогликозидам, цефалоспорином III поколения, антипсевдомонадным пенициллинам, фторхинолонам, в части случаев - к карбапенемам). Частота обнаружения полирезистентных штаммов синегнойной палочки в отделениях гематологии достигает 60%.

Анаэробные инфекции возникают значительно реже, составляя менее 5% случаев бактериемии, но часто выявляются в ассоциации с иными патогенами при поражении слизистой полости рта

или перианальной области. Среди анаэробов наиболее часто определяются *Clostridia perfringens* и *C. septicum*.

Непрерывно из года в год, отмечается увеличение частоты **микотических инфекций**. Грибы выходят на второе, а в части клиник и на первое место среди возбудителей внутрибольничных инфекций. Чаще всего микотические инфекции представлены грибами *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, но постоянно происходит выявление новых патогенов. Одновременно с расширением спектра возбудителей микотических инфекций возрастает число штаммов грибов, резистентных к системным антимикотическим препаратам, в том числе и к амфотерицину В. Летальность при инвазивных микозах остается высокой. При кандидемии погибает около 40% больных даже при своевременном назначении противогрибковых препаратов. В тех случаях, когда лечение кандидоза не проводится или препараты используются поздно, летальность достигает 85%. При инвазивном аспергиллезе летальность значительно выше, а у пациентов с сохраняющейся нейтропенией приближается к 100%.

Из **вирусных инфекций** наиболее часто регистрируются герпесвирусные осложнения. Инфекции, обусловленные вирусом простого герпеса, часто возникают в период ремиссии при проведении цитостатической терапии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (особенно при лечении флударабином ввиду снижения числа всех Т-клеточных субпопуляций лимфоцитов), при острых лейкозах, в течение первых 2-3 недель после ТКМ. Реактивация вируса простого герпеса наблюдается примерно у 25% больных острым лейкозом.

Реактивация цитомегаловируса может быть у 70% реципиентов аллогенного костного мозга, если не проводится профилактика цитомегаловирусной инфекции. Вероятность развития цитомегаловирусной инфекции увеличивается с возрастом больных, при развитии болезни "трансплантат против хозяина", при лечении циклоспорином.

Увеличивается частота **микобактериальных инфекций**. Наряду с *Mycobacterium tuberculosis*, выявляются иные быстро растущие микобактерии: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium*, часто их обнаруживают в ассоциации с другими микроорганизмами. Для лечения этих микобактериальных инфекций используются принципиально иные, чем при туберкулезе, препараты: имипенем, кларитромицин, цефокситин, азитромицин. Отмечается рост резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину, изониазиду, стрептомицину, все

чаще возникает необходимость присоединения к лечению препаратов из группы фторхинолонов.

Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у больных с агранулоцитозом.

1. Микробиологические исследования:

- посев крови (кровь из вены берется 2 раза с интервалом в 1 ч; из центрального венозного катетера - при подозрении на его инфицирование) до введения антибиотиков;
- при сохраняющейся температуре ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) посевы крови проводятся каждые 3-4 дня, включая посевы на специальные среды для грибов;
- посев мочи при симптомах инфекции мочевыводящих путей, при длительной лихорадке, при наличии катетера в мочевых путях;
- посев кала у больных с диареей с обязательным исследованием на наличие токسينа *Clostridium difficile*;
- посев из инфильтрата ("отсева") на коже, проведение биопсии;
- при замене (удалении) центрального венозного катетера - посев из проксимальной части катетера.

2. Рентгенологические исследования:

- рентгенография грудной клетки;
- КТ грудной клетки - в случаях сохраняющейся лихорадки и отрицательных результатов рентгенографии;
- рентгенография и КТ придаточных пазух носа при наличии симптомов синусита.

3. Фибробронхоскопия + бронхоальвеолярный лаваж у больных с инфильтрацией легочной ткани. Необходимо исследование бронхоальвеолярной жидкости на наличие:

- опухолевых клеток;
- бактерий, включая микобактерии туберкулеза и легионеллы;
- грибов;
- *Pneumocystis carinii*;
- цитомегаловируса.

4. Ультразвуковое исследование (КТ) органов брюшной полости:

- при подозрении на гепатолиенальный кандидоз, после абдоминальных вмешательств.

Зачастую клинические признаки инфекционного процесса отсутствуют у иммунокомпрометированных больных. Единственным симптомом инфекции в период миелотоксического агранулоцитоза (число лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ или число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) может быть лишь повышение температуры, и только такое проявление инфекционного процесса наблюдается у 30-50% больных. При агранулоцитозе подъем

температуры выше 38°C, сохраняющийся в течение 2 ч и не связанный с введением компонентов крови или медикаментов, расценивается как инфекционная лихорадка. Назначение антибиотиков в такой ситуации необходимо.

До назначения антибиотиков следует взять кровь для микробиологического исследования. Кровь в объеме не менее 10 мл берут дважды с интервалом в 1 ч из периферической вены (исследование на аэробы, анаэробы); при подозрении на инфицирование центрального венозного катетера берется кровь и из катетера. Взятие крови для микробиологического исследования необходимо осуществлять с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить посев крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте венопункции тщательно обрабатывается вначале раствором йода, затем дважды спиртом, после обработки кожи спиртом повторная пальпация вены для определения места венопункции не проводится. У больных, имевших в анамнезе диссеминированный кандидоз, проводится первичный дополнительный посев крови и на среду Сабуро. В остальных случаях культуральное исследование крови на среду Сабуро проводится на 3-5 дни лихорадки, сохраняющейся на фоне антибактериальной терапии, или в случаях ее возврата (вторая "волна" лихорадки).

Бактериологическое исследование мочи производится у больных с признаками инфекции мочевыводящих путей (во внимание принимаются минимальные отклонения в общем анализе мочи, даже при отсутствии клинических симптомов), при длительной лихорадке, при наличии мочевого катетера.

При температуре, возникшей во время длительного применения глюкокортикостероидов, а также во всех случаях лихорадки, которая сохраняется при лечении антибактериальными и противогрибковыми препаратами, необходимо провести исследования на микобактерии туберкулеза.

Посевы со слизистой рта, посевы кала (или со слизистой прямой кишки) относятся к исследованиям, которые начинают проводить в отсутствии лихорадки при высокодозной химиотерапии, в динамике (каждые 7-10 дней), в качестве контроля над эффективностью профилактики инфекционных осложнений. Этот трудоемкий комплекс исследований следует осуществлять, прежде всего, у пациентов с гемобластомами в возрасте старше 60 лет и у больных, перенесших предшествующий курс химиотерапии с тяжелыми инфекци-

онными осложнениями. В остальных случаях контрольные посевы проводят в соответствии с протоколом бактериологического обследования, принятого в клинике.

При выявлении бактерий в посевах со слизистой клиницисты должны обращать внимание на колонизацию полости носа оксациллинорезистентными штаммами *S. aureus*, пенициллинорезистентными штаммами *Str. pneumoniae* или аспергиллами; в посевах кала - на выделение *P. aeruginosa*, полирезистентных грамотрицательных бактерий, грибов, особенно *Candida krusei*, *Candida glabrata*, ванкомицинорезистентных энтерококков при посевах со слизистой полости рта - на рост *P. aeruginosa*, грамотрицательных бактерий, грибов, *Str. viridans*, особенно при наличии мукозита. Выявление данных микроорганизмов имеет значение при агранулоцитозе и в случаях сохраняющейся лихорадки.

При диарее в период нейтропении проводят исследование на наличие токсина *Clostridium difficile*; если результат этого теста окажется отрицательным, проводят полное исследование, в том числе на *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Listeria* spp., *Yersinia* spp., криптоспоридии (микроскопия), вирусы (ротавирусы и цитомегаловирус).

При наличии отсевов на коже (инфильтраты в толще кожи - дермы - любых размеров, возникшие при лихорадке) - осуществляют посев из данных образований (в инфильтрат вводится шприцем 0,2-0,3 мл стерильного физиологического раствора, затем обратно оттягивают шприцем содержимое и немедленно доставляют в шприце в бактериологическую лабораторию). Проводят биопсию одного из образований (обязательно с захватом дермы) для гистологического и микробиологического исследований на наличие бактерий, грибов, возможно микобактерий.

Во всех случаях лихорадки обязательным исследованием является рентгенография грудной клетки. Если очаг инфекции не выявлен, то при сохраняющейся температуре или при рецидиве лихорадки исследование повторяют через 5 дней. Если и при повторном рентгенологическом исследовании очаг инфекции не определяется, то проводят компьютерную томографию грудной клетки. При обнаружении изменений в легких на компьютерных томограммах, особенно в случаях диффузного поражения или наличия множественных очагов, показано проведение фибробронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа (число тромбоцитов должно быть не менее $50 \times 10^9/\text{л}$) с обязательным исследованием на наличие опухолевых клеток (цитология мазков), бактерий, включая мико-

бактерии и легионеллы, грибов (кандиды, криптококки, плесневые), *Pneumocystis carinii*, цитомегаловируса. Проведение фибробронхоскопии показано в случаях сохранения или увеличения размеров очага инфильтрации в легких после 5-7 дней проводимого лечения.

При сохраняющейся лихорадке неоднократно исследуют кровь на антигены грибов аспергилл (галактоманн) и кандид (маннан). При положительном тесте на галактоманн проводят компьютерную томографию легких. Антигены грибов можно исследовать в бронхоальвеолярной жидкости.

Ультразвуковое исследование или компьютерную томографию органов брюшной полости необходимо проводить после абдоминальных вмешательств, а также при упорной лихорадке вне нейтропении для исключения (или подтверждения) гепатолиенального кандидоза.

В случаях внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении или длительно существующей, необъяснимой, нейтропении или тромбоцитопении (температура может быть высокой - более 38°C или субфебрильной) необходимо проводить исследования на цитомегаловирус, EBV, особенно у больных лимфосаркомой, лимфогранулематозом, длительно принимавших глюкокортикостероидные препараты, при ТКМ (аллогенной) или других органов. Если глубокая тромбоцитопения возникает внезапно и без сопутствующей нейтропении у больных, ганцикловир назначают до вирусологического подтверждения цитомегаловирусной инфекции.

Особо следует подчеркнуть необходимость более пристального внимания и проведения более тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикостероидные препараты, и у лиц пожилого возраста. У этой группы пациентов септицемия может протекать без температуры или на фоне субфебрильной. Подобное течение инфекции наблюдается у 70% тяжелых больных в возрасте старше 65 лет. У этих пациентов микробиологическое исследование крови (из вены, катетера) проводят не реже, чем 1 раз в неделю при нормальной температуре во время курса полихимиотерапии или после него.

Эмпирическая антибиотическая терапия при агранулоцитозе. Основным принцип лечения инфекций в период агранулоцитоза - это эмпирическое назначение антибактериальных препаратов, обладающих широким спектром антимикробного действия и непременно - активностью в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе против синегнойной палочки. Антибактериальные препараты назначаются в максимальных или

субмаксимальных терапевтических дозах. В период агранулоцитоза, как и при глубокой тромбоцитопении, подкожные и внутримышечные инъекции отменяют, все препараты вводят внутривенно или внутрь.

Наиболее часто используемыми являются следующие схемы лечения [3, 4, 9, 14]:

- сочетание аминогликозидов с бета-лактамами (антибиотиками (уреидо- и карбоксипенициллинами или цефалоспорины III-IV поколений);
- комбинация из двух бета-лактамов антибиотиков (уреидо- и карбоксипенициллина с цефалоспорины III-IV поколений);
- монотерапия бета-лактамом антибиотиком.

В табл. 8 представлен перечень антибактериальных препаратов, наиболее часто назначаемых у больных с агранулоцитозом. Применяют сочетания аминогликозида (амикацин, нетилмицин, тобрамицин, гентамицин) с цефалоспорином III-IV поколений (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, цефпиром) или с антипсевдомонадным пенициллином (карбенициллин, мезлоциллин, азлоциллин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат). Эффективность указанных комбинаций антибиотиков сопоставима. При использовании такого сочетания антибиотиков (с аминогликозидом) отмечается более широкий спектр антимикробной активности, синергидное действие в отношении грамотрицательных микробов, меньшая вероятность появления резистентности.

Комбинация пиперациллин/тазобактама с амикацином наиболее эффективна в сравнении с другими комбинациями при инфекционных осложнениях после курсов высокими дозами цитозара, цитозара с вепезидом, метотрексатом [9].

К антибиотикам, хорошо зарекомендовавшим себя в применении у больных с агранулоцитозом, относится цефалоспорин IV поколения - цефепим. Цефепим назначается как в сочетании с аминогликозидом, так и изолированно; активен в отношении и грамположительных, и грамотрицательных микроорганизмов, включая *Ps. aeruginosa*. При назначении цефепима реже возникает необходимость присоединения ванкомицина к терапии [26].

Из аминогликозидов наиболее часто назначается амикацин. Применение гентамицина в последнее время ограничено увеличением числа резистентных штаммов бактерий, а тобрамицина - из-за наличия перекрестной резистентности с гентамицином. Нетилмицин обладает меньшей токсичностью в сравнении с другими аминогликозидными антибиотиками, назначение его показано

**Характеристика схем антибактериальной терапии препаратами,
наиболее часто назначаемыми при инфекциях у больных с агранулоцитозом**

Непатентованное название	Коммерческое название	Доза (г), кратность применения (раз в сут)	Спектр и особенности применения
1	2	3	4
Цефалоспорины III поколения			
Цефтазидим	Фортум, Тазидеф, Кефадим	2,0 x 3	Эффективен против <i>Ps. aeruginosa</i>
Цефоперазон	Цефобид	2,0 x 2 Максимальная су- точная доза 12,0	Основной путь выведения - желчные пути. Су- ществует нефротоксичность. Проявляется э- ффективность в отношении <i>Ps. aeruginosa</i> , но ме- нее, чем цефтазидим
Цефоперазон/Суль- бактам	Сульперазон	4,0 x 2	Обладает активностью в отношении <i>Acinetobacter baumannii</i>
Цефтриаксон	Роцефин, Лендацин	2,0 x 1	Смешанный (почки, желчные пути) путь выве- дения. Проникает через гематоэнцефалический барьер
Цефотаксим	Клафоран	2,0 x 3	Проникает через гематоэнцефалический ба- рьер
Цефалоспорины IV поколения			
Цефепим	Максипим	2,0 x 2	Широкий спектр антибактериальной активнос- ти, в том числе против <i>Ps. aeruginosa</i> . Может применяться по 2,0 x 3 раза в день
Карбоксипенициллины			
Карбенициллин	Карбенициллин	4,0-6,0 x 4-6	Отмечается высокая резистентность бактерий
Тикарциллин/Клаву- ланат	Тиментин	3,1 x 4-6	
Уреидопенициллины			
Азлоциллин	Азлоциллин	4,0-6,0 x 4	
Мезлоциллин	Мезлоциллин	4,0-6,0 x 4	
Пиперациллин	Пипракс, Пипрацил	4,0-6,0 x 4	
Пиперациллин/тазо- бактам	Тазоцин	4,5 x 3	
Монобактамы			
Азтреонам	Азактам	2,0 x 3	Активен только в отношении грамотрицатель- ных бактерий
Карбапенемы			
Имепенем/циластатин	Тиенам	0,5 x 4	Максимальная доза 4,0 г
Меропенем	Меронем	1,0 x 3	
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	Ципробай	0,4 x 2	Активен против <i>Ps. aeruginosa</i> . Не активен в отношении стрептококка. Выявляются резис- тентные штаммы <i>E. coli</i>
Офлоксацин	Таривид	0,2-0,4 x 2	
Макролиды			
Эритромицин	Эритромицин	0,5 x 4	Отмечается резистентность стрептококка. Ак- тивен в отношении микоплазм, хламидий, ле- гионелл
Кларитромицин	Клацид	0,5 x 2	Активен в отношении микоплазм, хламидий, легионел

Продолжение табл. 8

1	2	3	4
Аминогликозиды - используются только в сочетании с цефалоспоридами III-IV поколения, карбокси-, уреидопенициллинами			
Амикацин	Амикацин Амикин	0,5 x 3	Максимальная суточная доза 15 мг/кг
Нетилмицин	Нетромицин	0,2 x 2	Обладает меньшей нефро- и ототоксичностью в сравнении с другими аминогликозидами
Тобрамицин	Бруламицин	0,8 x 3	Максимальная суточная доза 5 мг/кг
Гентамицин	Гентамицин	0,8 x 3	Максимальная суточная доза 5 мг/кг
Пенициллины			
Бензилпенициллин-натриевая соль	Пенициллин	4,0-5,0 x 4-6	Отмечается резистентность стрептококка. Проникает через гематоэнцефалический барьер
Ампициллин/сульбактам	Уназин	1,5 x 4	Активность в отношении метициллинчувствительного стафилококка. Максимальная доза 12,0 г
Амоксициллин/клавуланат	Аугментин	1,2 x 3	Активность в отношении метициллинчувствительного стафилококка
Оксациллин	Оксациллин	2,0 x 3-4	Активность в отношении метициллинчувствительного стафилококка
Цефалоспорины I-II поколения			
Цефазолин	Цефазолин	2,0 x 3-4	Более выраженная нефротоксичность по сравнению с цефалоспоридами II-III поколений
Цефуросим	Зинацеф (амп.) Зиннат (табл.)	1,5 x 3 0,5 x 2	Возможен ступенчатый переход от парентерального введения препарата к пероральному применению. Может применяться при амбулаторном лечении больных
Гликопептиды			
Ванкомицин	Ванкоцин Ванмиксан Эдицин	0,5 x 4 или 1,0 x 2	Активен в отношении метициллинрезистентного стафилококка. Длительность инфузии - не менее 1 ч. Выявляются штаммы энтерококка, резистентные к ванкомицину. При обнаружении токсина Clostridium difficile - по 0,125 x 4 раза в день перорально
Линкозамы			
Линкомицин Клиндамицин	Линкомицин Далацин	0,6-0,9 x 3	Максимальная суточная доза 2,4 г. Могут вызывать колиты, обусловленные Clostridium difficile
Оксазолидиноны			
Линезолид	Зивокс	0,6 x 2	Активен в отношении метициллинрезистентных стафилококков, энтерококков, в том числе ванкомицинрезистентных

пациентам в случаях предполагаемого длительного применения ими аминогликозидов (при курсах химиотерапии с длительной нейтропенией), больным, у которых на фоне предшествующих курсов лечения аминогликозидами отмечались токсические повреждения (ото- и нефротоксичность).

Сочетанное длительное применение аминогликозида с β -лактамным антибиотиком необходимо у больных с грамотрицательной бактериеми-

ей, особенно протекающей на фоне длительной нейтропении [14]. У остальных больных аминогликозиды могут отменяться раньше β -лактамов. Отрицательной стороной применения комбинации аминогликозидов с β -лактамами является большая частота развития токсических эффектов (гипокалиемия, поражение почек, печени); высокий риск возникновения сочетанной токсичности, особенно при использовании средств с аналогичным побочным действием (например, амфотерицин В,

ацикловир, цисплатин, ванкомицин), возможность неадекватного взаимодействия между препаратами, необходимость проведения мониторинга концентрации аминогликозидов в крови.

Изолированно - только аминогликозид или карбокси/уреидопенициллин (например, карбенициллин) не назначается даже в тех случаях, когда выделенный микроорганизм чувствителен к этим антибиотикам, поскольку антибактериальная активность одного аминогликозида недостаточна при нейтропении, а к карбокси/уреидопенициллинам быстро развивается резистентность. Исключением из группы антипсевдомонадных пенициллинов является пиперациллин/тазобактам, который может назначаться в режиме монотерапии.

Лечение двумя β -лактамами антибиотиками целесообразно проводить больным, у которых отмечается повышение уровня креатинина в крови, а также в случаях, когда необходимо исключить аминогликозиды из схем лечения из-за их потенциальной токсичности (например, у больных с миеломной болезнью). При сопутствующей патологии почек предпочтительно назначение цефоперазона с антипсевдомонадным пенициллином, поскольку препарат метаболизируется в печени и токсическое воздействие на почки минимально.

В этом режиме лечения используются цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим) с антипсевдомонадным пенициллином (карбенициллин, мезлоциллин, азлоциллин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин, тикарциллин/клавуланат).

Токсичность при лечении сочетанием цефалоспорины III поколения с антипсевдомонадным пенициллином минимальна, но чаще наблюдается появление резистентных штаммов бактерий, может удлиняться период нейтропении, не исключается развитие антагонизма между препаратами, стоимость лечения более высокая.

Сочетание цефтазидима с оксациллином или азтреонама с оксациллином назначается лишь в стационарах с низкой частотой выявления оксациллинорезистентных штаммов стафилококка.

Результаты терапии двумя β -лактамами препаратами сопоставимы со схемами антибиотиков, включающими аминогликозид.

При монотерапии применяют антибиотики, активные в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку [19]. Преимущества данной терапии заключаются в снижении токсичности, удобстве применения, уменьшении риска развития неадекватного взаимодействия между препаратами. К недостаткам относится вероятность появления или наличия бактерий,

резистентных к назначенному препарату.

Монотерапия у больных с агранулоцитозом проводится цефтазидимом (цефалоспорины III поколения), цефепимом (цефалоспорины IV поколения), карбапенемами - имипенемом/циластатимом, меропенемом. Эффективность этих антибиотиков сопоставима.

Карбапенемы обладают наиболее широким спектром антибактериальной активности и применяются чаще всего изолированно. Имипенем, в сравнении с меропенемом, обладает большей активностью в отношении грамположительных бактерий, меропенем - в отношении грамотрицательных, включая синегнойную палочку. Присоединение к ним других препаратов оправдано лишь в особых случаях: ванкомицина - при подозрении на оксациллинорезистентные стафилококки, или амикацина - при подозрении на инфекцию, вызванную синегнойной палочкой.

Монотерапия пиперациллином/тазобактамом, цефоперазоном, цефоперазоном/сульбактамом проводится в клиниках, где регистрируются высокая чувствительность бактерий к этим антибиотикам и низкая частота инфекций, вызванных синегнойной палочкой, а также у пациентов с непродолжительной нейтропенией.

Назначение ванкомицина на первом этапе эмпирической терапии приводит к увеличению частоты микотических инфекций, возрастанию токсичности [13]. В последнее время применение ванкомицина ограничивается увеличением числа резистентных к нему штаммов энтерококка. Показания к назначению ванкомицина - это случаи микробиологически подтвержденной инфекции, обусловленной грамположительными штаммами бактерий, резистентными к оксациллину.

Применение ванкомицина при подозреваемой грамположительной инфекции, ассоциированной с венозным катетером, проводится лишь в клиниках с высокой частотой выделения оксациллинорезистентных штаммов стафилококка. В этих случаях предпочтение отдается следующей комбинации препаратов: цефтазидим + ванкомицин или цефепим + ванкомицин. Если частота выделения оксациллинорезистентных штаммов стафилококка невелика, то положительный результат достигается при назначении других препаратов, активных в отношении грамположительных бактерий, например, оксациллина (6 г/сут), ампициллин/сульбактама (7,5 г/сут, доза разделяется на 4 приема).

Эмпирическое применение антимикотических препаратов

Вероятность изменения первоначальной схемы лечения определяется, прежде всего, длительностью нейтропении. При нейтропении, длитель-

ностью более 14 дней, первоначальная схема лечения бывает эффективной у 32% больных, а необходимость присоединения противогрибковых препаратов возникает более чем у 40% [25].

До недавнего времени присоединение противогрибковых препаратов эмпирически после 72-96 ч лихорадки, сохраняющейся на фоне лечения антибиотиками, являлось стандартом. В настоящее время назначение противогрибковых препаратов становится зависимым от доказанности соответствующей грибковой инвазии. Это стало возможным благодаря появлению более совершенных тестов для диагностики инвазивных микозов, в частности, выявление антигена кандид (маннан) или аспергилл (галактоманнан). Так специфичность теста на галактоманнан составляет 91-98%, чувствительность - 50-60%, но если исследование проводится неоднократно, то более 90% [7].

В настоящее время тактика ведения больных с лихорадкой следующая: 2 раза в неделю, а в период миелотоксического агранулоцитоза - через день берется кровь на предмет обнаружения антигенов грибов (обязательно на галактоманнан), если тест положительный - проводится компьютерная томография легких. При наличии очага в легких, характерного для инвазивного аспергиллеза, и обнаружении галактоманнана в крови назначается амфотерицин В в дозе не менее, чем 1-1,5 мг/кг или липосомальный амфотерицин В в дозе 3-5 мг/кг. Обязательно проводится исследование крови на галактоманнан при пневмонии, особенно в случаях появления нового очага в легких на фоне лечения антибиотиками или увеличения уже имеющегося очага в размерах. Назначение противогрибковых препаратов в лечебных дозах также проводится в тех случаях, когда при стойкой лихорадке выявляются кандиды в посевах, взятых из областей (мест), не граничащих между собой (например, рост кандид одновременно в посевах из зева и влагалища или - зева и мочи). В этих случаях назначается антимикотик в соответствии с результатами чувствительности: флуконазол в дозе не менее 400 мг в сутки, ежедневно или амфотерицин В - 0,7-0,8 мг/кг.

Если антигены грибов невозможно определить в лаборатории клиники, то при стойкой лихорадке на фоне терапии антибиотиками (после 72-96 ч) остается эмпирический подход в назначении противогрибковых препаратов: флуконазола (400 мг), амфотерицина В (0,7-0,8 мг/кг), липосомального амфотерицина В (1-3 мг/кг). Флуконазол не следует назначать эмпирически пациентам с клиническими симптомами синусита, пневмонией, больным, получавшим флуконазол с профилактической целью. Если при эмпирическом назна-

чении флуконазола в течение 2-3 дней (не более) сохраняется температура, то следует провести замену флуконазола на амфотерицин В, на препарат с более широким спектром антимикотической активности. Возможен и другой вариант: замена амфотерицина В на флуконазол, при этом достигается большая частота излечения. Подобная замена чаще используется при токсических проявлениях, вызванных амфотерицином В: повышении уровня креатинина, трудно поддающейся коррекции гипокалиемии, при которой существует высокая вероятность возникновения нарушений сердечного ритма.

В режиме эмпирической терапии у больных с пневмонией, которая сохраняется или возникает на фоне лечения антибиотиками, необходимо присоединять только амфотерицин В или липосомальный амфотерицин В, поскольку легкие - это основное место для инвазии аспергиллами, и промедление в назначении амфотерицина В опасно.

Амбулаторное лечение инфекционных осложнений у больных с нейтропенией

В последнее время новым направлением в терапии инфекций при нейтропении является амбулаторное лечение, которое имеет как положительные, так и отрицательные моменты. Положительные - снижается риск развития внутрибольничных инфекций, улучшается качество жизни пациента, уменьшается стоимость лечения. К отрицательным моментам относятся потенциальный риск развития тяжелых осложнений, опасность несвоевременной помощи при развитии аллергических реакций; дополнительная ответственность врача.

Осуществлять лечение на дому можно больным с нормальным артериальным давлением на фоне возникшей инфекции, при отсутствии одышки, при нормальных биохимических показателях крови. Необходимо наличие постоянной телефонной связи, а территориальная отдаленность пациента от наблюдающей его клиники не должна превышать 1-2 ч пути на автомобиле.

Обязательным условием амбулаторного ведения таких больных является обеспечение (гарантия) госпитализации их в любое время суток при подъеме температуры; больной должен быть осведомлен об этом и может быть доставлен в наблюдающий его стационар без предварительного осмотра поликлинического врача и оформления ненужных документов.

При амбулаторном лечении назначаются амоксициллина/клавуланат в сочетании с ципрофлоксацином, перорально, среди парентеральных антибиотиков препаратом выбора является цефтриаксон [18].

Используется и другой вариант терапии, когда лечение начинают в стационаре, а при достижении положительного эффекта: нормализации температуры и повышении уровня лейкоцитов, больного выписывают и продолжают терапию амбулаторно. Предполагается, что при амбулаторном лечении летальность от инфекций может быть сведена к нулю.

Длительность антибактериальной терапии

Существуют опасения, что прекращение лечения в период нейтропении чревато рецидивом инфекции. В то же время длительная антибактериальная терапия при нормальной температуре, но сохраняющейся нейтропении, приводит к рецидиву лихорадки у 1/3 больных [25]. Критерии отмены антибактериальных препаратов, принятые в нашем центре, следующие [3, 4]:

- нормальная температура в течение 5 дней (максимально допустимая вечерняя - 37,3°C);
- число лейкоцитов $\geq 0,7-0,8 \times 10^9/\text{л}$ (подтверждено двумя анализами крови, кривая прироста числа лейкоцитов демонстрирует явную тенденцию к выходу из агранулоцитоза; появление гранулоцитов);
- отсутствие очага инфекции;
- отрицательные посевы крови, мочи.

Если нормализация температуры отмечена после назначения противогрибкового препарата (флуконазола или амфотерицина В) и нет локальных очагов инфекции, то при уровне лейкоцитов $0,8 \times 10^9/\text{л}$ и более, антибиотики отменяются, а лечение амфотерицином В продолжается до 2 недель.

Лечение локальных очагов инфекции

Частота стоматитов при стандартных курсах химиотерапии составляет около 40%, при высокодозной химиотерапии достигает 90% [19]. Тяжелые стоматиты не являются редкостью во время лучевой терапии на область головы, шеи. К основным факторам риска в развитии стоматита относят снижение IgA в слюне и повреждение слизистой цитостатическими препаратами. Выраженным повреждающим действием на слизистые обладают такие цитостатические препараты как, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, даунорубин, адриамицин, этопозид.

Клинические проявления стоматита разнообразны - от отека, гиперемии, единичных язв на слизистой до некроза. Во всех случаях берется посев для бактериологического исследования.

Лечение стоматитов, как и профилактика их, это прежде всего ежедневные, многократные, каждые 20-30 мин, полоскания полости рта различными (чередование, порядок не имеет значение)

дезинфицирующими растворами (раствор хлоргексидина, фурациллина, перманганата калия, перекиси водорода, диоксида, ромашки шалфея); при болях - орошение лидокаином. Изъязвленные места слизистой смазываются пчелиным маслом, токоферолом (аппликации на язвы). Возможно местное применение факторов роста: G-CSF или GM-CSF - 400 мкг разводится в 200 мл дистиллированной воды, полоскание полости рта этим раствором в течение 1 ч или 3-4 раза в течение дня, длительность применения 10-15 до 21 дней) [17].

При обнаружении в период нейтропении в посевах со слизистой полости рта грамотрицательных бактерий назначаются антибактериальные препараты в соответствии с чувствительностью выявленной микрофлоры: при нормальной температуре - пероральные препараты, желатиновые капсулы, при некупируемой лихорадке - системные антибиотики. Противогрибковые препараты назначаются при кандидозе, стоматите. При налетах, изъязвлениях слизистой расположенных вдоль альвеол зубов, используется метрогил по 500 мг x 3 раза в день.

Нома. При обнаружении во время микротоксического агранулоцитоза синегнойной палочки в посевах у пациентов с обширными язвами или некрозом слизистой полости рта необходимо усилить (добавить аминогликозид) или изменить антибактериальную терапию, особенно больным с "неконтролируемой" лихорадкой. В этих случаях назначается препарат, обладающий антисепдомонадной активностью (цефтазидим, цефепим, меропенем, имипенем, пиперациллин/тазобактам - выбор определяется преимущественной чувствительностью микрофлоры в клинике), обязательно в сочетании с аминогликозидом, поскольку высока опасность развития номы. Полоскания полости рта учащаются, проводятся каждые 10 мин раствором хлоргексидина, аппликации раствора на язвы. При отеке на стороне поражения и развития номы накладываются примочки хлоргексидина с 3-4% раствором димексида (димексида 3-4% от раствора во флаконе). При развитии номы необходимо вводить плазму, гепарин, проводить плазмаферез.

Эзофагиты чаще всего обусловлены грибами. Во всех случаях следует проводить эзофагоскопию с исследованиями (микроскопия, посев) на грибы, герпесвирусы. Лечение осуществляют в соответствии с результатами исследования, в случае отсутствия результатов - флуконазол внутривенно (400-600 мг) или амфотерицин В (0,5 мг/кг в течение 7-10 дней). Если признаки эзофагита сохраняются после 48 ч лечения амфотерицином

В, применяют ацикловир (вирусная инфекция является второй по частоте при эзофагитах).

При **периодонтитах, инфильтратах (флегмона, абсцесс в ротовой полости), синуситах** применяют линкозамы (линкомицин, клиндамицин - "далацин", суточная доза 2,4 г в сут, внутривенно, разделяется на 3 приема). Необходимо помнить, что данные препараты наиболее часто индуцируют развитие псевдомембранозных колитов. При появлении болей в животе или диареи эти антибиотики следует отменить. Под маской некротической энтеропатии может протекать псевдомембранозный энтероколит, вызванный анаэробными бактериями *Clostridium difficile*. Частота его у больных гемобластозами достигает 20%.

Псевдомембранозный колит возникает на фоне или после применения цитостатических или антибактериальных препаратов, чаще всего при лечении цефалоспоринов III поколения, линкозаминами. Клинические проявления - частый жидкий стул, может быть с кровью, или наоборот, запоры, боль в животе. Диагноз псевдомембранозного колита ставится на основании обнаружения токсина *C. difficile* в кале. Лечение проводят ванкомицином: пероральный прием по 125 мг 4 раза в сутки или метронидазолом, внутривенно, по 500 мг 3 раза в день.

Диффузный или интерстициальный характер поражения **легочной** ткани наиболее характерен для вирусной, легионеллезной или пневмоцистной пневмонии. Необходимо провести комплексное исследование бронхоальвеолярного лаважа (см. табл. 8), а затем целенаправленное лечение. В этих случаях эффективны противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир) при герпес-вирусных инфекциях; эритромицин, фторхинолоны - при легионеллезе; бисептол - при пневмоцистной инвазии (+антибиотики широкого спектра действия, если у пациента глубокая нейтропения) [23].

Одной из очень частых локализаций инфекции бывает **промежность**, прежде всего область заднего прохода (трещины, воспаление геморроидальных узлов, парапроктит). Для профилактики инфекций в этой области необходимо ежедневное подмывание больного с мылом, с дезинфицирующими растворами (раствор перманганата калия), на ночь - свечи с антибиотиками (при наличии геморроидальных узлов, трещин, парапроктита в анамнезе).

Наиболее частыми патогенами при инфекционном процессе промежности бывают **грамотрицательные бактерии** (*Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. enteritidis* группы D, анаэробы. В слу-

ле при дефекации, затем в покое, гиперемии, отека - обязательно проводится посев, затем на раневую поверхность после промывания раствором перекиси водорода накладывают повязку с 1-2% раствором димексида (+диоксидин), мазевые повязки ("проктоседил", "олазол" и др.). После дефекации, на ночь вводят свечи с антибиотиками (с левомецетином и др.). Стула следует добиваться с помощью слабительных (растительное или вазелиновое масло, сенна, ни в коем случае не с помощью клизмы). Назначаются антибиотики, обладающие антианаэробной активностью (метронидазол, линкомицин, далацин С) в комбинации с препаратами, активными в отношении грамотрицательных бактерий (цефтазидим, или цефепим, или пиперациллин/тазобактам, или карбапенемы в сочетании с амикацином). Лечение антибиотиками должно быть начато немедленно при первых же признаках инфекции. Ведение таких больных осуществляется совместно с хирургами.

Сепсис и септицемия

Назначаются антибиотики в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры. Если посевы стерильны, но имеется клиническая картина, специфичная для определенных микроорганизмов, например, *ecthyma gangrenosum* - очаги (отсевы) на коже диаметром 1-5 см с некрозом в центре, окруженные гиперемией, болезненные, характерные для синегнойной инфекции и золотистого стафилококка, то назначаются антибиотики, обладающие наибольшей активностью при этой инфекции в данном стационаре.

При синегнойном сепсисе применяют цефтазидим или азтреонам или цефепим с аминогликозидом, меропенем (один или с аминогликозидом); карбокси- или уреидопенициллины (карбенициллин, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат, азлоциллин, мезлоциллин) обязательно с аминогликозидом. Сочетание антибиотиков с Пентаглобином (человеческий иммуноглобулин, обогащенный IgM) повышает выживаемость при грамотрицательном септическом шоке. Пентаглобин вводится по 100 мл через каждые 6 ч со скоростью не более 28 мл/ч (100 мл в течение 3,5 ч). Применяется Пентаглобин в течение 72 ч, на курс лечения - 12 введений (1200 мл препарата).

Если *Ps. aeruginosa* или грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* выявлены в посевах мочи, то препаратами выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин или офлоксацин).

При стафилококковом сепсисе вводят оксациллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины I или II поколения, клин-

дамицин; в случае обнаружения оксациллинорезистентных штаммов - гликопептиды: ванкомицин или тейкопланин, оксозолидины (линезолид по 600 мг х 2 раза, внутривенно).

При стрептококковой инфекции - пенициллин (около 20 млн. ед.), эритромицин, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины I-II поколений, пиперацillin/тазобактам, гликопептиды, оксозолидины (линезолид).

При энтерококковой инфекции - пенициллин, ампициллин, ампициллин/сульбактам - "Уназин" (3 г каждые 6 ч), клорамфеникол, ванкомицин, линезолид.

Микотические инфекции

Висцеральные микозы, диагностируемые у больных гемобластозами, можно разделить на две большие группы. К первой группе относятся первичные микозы, вызываемые облигатно - патогенными диморфными возбудителями (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз и др.). Первичные микозы редко встречаются в нашей стране. Среди возбудителей этой группы микозов наибольший интерес представляет *Cryptococcus neoformans*. Данная инфекция чаще наблюдается у больных лимфогранулематозом, лимфосаркомами. По данным G.P. Bodey частота криптококкоза составила 8% среди всех грибковых инфекций у больных с гемобластозами, а при лимфогранулематозе - 25% [5]. Криптококкоз обычно начинается с вовлечения легочной ткани, при гематогенном диссеминировании возникает поражение головного мозга. Клинически, как правило, проявляется менингитом, но часто поражается и вещество головного мозга, выявляемое при компьютерной томографии. В 60% случаев криптококки можно определить в спинномозговой жидкости. Высокой чувствительностью обладает тест на криптококковый антиген (определение в ликворе, крови). Лечение криптококкоза проводится амфотерицином В (0,5-0,8 мг/кг/сут) в сочетании с 5-флюцитозином (37,5 мг/кг, каждые 6 ч, перорально) до нормализации температуры, далее препараты отменяются и назначается флуконазол в дозе 200 мг, перорально; или осуществляется монотерапия флуконазолом в суточной дозе 400 мг, внутривенно или перорально. Длительность лечения составляет 8-10 недель. Пациентам, имевшим в анамнезе криптококкоз, проводится профилактика флуконазолом (200 мг) в период проведения цитостатической терапии.

Вторая группа микозов вызывается условно-патогенными грибами. Чаще всего - это кандидоз или плесневые микозы. Среди этих микозов наиболее часто встречается кандидозная инвазия. Из дрожжевых грибов наиболее частыми патогена-

ми раньше были *Candida albicans*, составляя 86%. Сейчас на их долю приходится менее 5%. Чаще выявляются иные кандиды: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. kefyr*, *parapsilosis* [6]. С течением времени перечень увеличивается.

Кандидоз является, прежде всего, эндогенной инфекцией. Кандиды могут заселять кожу, кишечник, слизистую рта, и инвазия ими происходит в основном через поврежденный эпителий кишечника после курсов цитостатической терапии. Другие входные ворота для кандид - центральные венозные катетеры. Инфицирование катетеров происходит с кожи больного или через руки медперсонала. Циркуляция кандид в крови непродолжительна, затем, повреждая эндотелий, они внедряются в органы, вызывая образование небольших абсцессов.

Определяющими факторами в развитии инвазивного кандидоза являются длительность нейтропении, колонизация грибами слизистых [5, 15]. Вероятность возникновения инвазивного кандидоза увеличивается, если при культивировании отделяемого со слизистых (рот, нос, влагалище, посева кала) наблюдается рост кандид не в одном, а в нескольких посевах, и более значимым является выявление грибов в посевах, взятых из областей, не граничащих между собой (например, рост кандид в посевах изо рта и влагалища) [22]. Инвазивный кандидоз чаще возникает у больных, которые получают антациды или иные средства, подавляющие кислотность желудочного сока. Как правило у больных с гранулоцитопенией имеется не один, а сочетание двух и более факторов, потенцирующих развитие инвазивного кандидоза.

Выделяют следующие формы кандидоза:

- поверхностный - поражение кожи и слизистых (при нейтропении наиболее часто - орофарингеальный и эзофагеальный);
- инвазивный кандидоз, который включает кандидемию, диссеминированный кандидоз органов (острый и хронический), кандидозное поражение одного органа.

Частота поверхностных кандидозов высокая, чаще всего возникают стоматиты, возможно поражение пищевода. Рентгенологическая картина кандидозного эзофагита не отличается от бактериального. Необходимо провести эндоскопическое исследование, при котором выявляются характерные налеты белесоватого цвета на фоне гиперемизированной или эрозированной слизистой, с забором материала браш-методом для микробиологического исследования и биопсии (при уровне тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$) для гистологического исследования. При подтверждении кандидозного

поражения пищевода назначают противогрибковые препараты. Если эндоскопию не удастся провести, то противогрибковые препараты применяют эмпирически.

Признаки инвазивного кандидоза у больных с нейтропенией неспецифичны. Наиболее частым симптомом является лихорадка, которая сохраняется или повторно возникает на фоне проводимой антибактериальной терапии. В 10% случаев выявляется поражение кожи (отсевы) в виде дискретных, мелких, размерами 0,3-0,6 см папулезных образований розовато-красноватого цвета. Другой признак, характерный для инвазивного кандидоза (кандидозного сепсиса), это довольно выраженные боли в мышцах, которые беспокоят больных в покое. Они присутствуют не всегда. Эндофталмиды у больных с нейтропенией определяются нечасто, и белесоватые налеты на глазном дне чаще выявляются при восстановлении лейкоцитов [2].

Кандидемия - выделение грибов рода кандиды хотя бы в одном посеве крови всегда принимается во внимание и является основанием для проведения адекватной антимикотической терапии. Во всех случаях кандидемии необходимо удалить внутривенный катетер. У некоторых больных обнаружение кандид в крови клинически может никак не проявляться. Подобное течение инфекции может быть у больных с выраженной иммуносупрессией, с уремией, при лечении глюкокортикоидами гормонами.

Острый диссеминированный кандидоз - это инвазия кандидами одного или нескольких органов гематогенным путем, поражение может быть любого органа. В этих случаях грибы могут быть выявлены лишь при культивировании и/или гистологическом исследовании биоптатов органов.

Инвазия кандидами легких является результатом диссеминированной грибковой инфекции. Диагностика кандидозной пневмонии трудна. На рентгенограммах отмечается понижение прозрачности легочной ткани, создается впечатление наличия мелких множественных очагов. В этих случаях необходимо проведение компьютерной томографии легких. Для пневмокандидоза характерно наличие мелких множественных очагов, расположенных по периферии. Лечение кандидозной пневмонии длительное, используется амфотерицин В, итраконазол, возможно применение флуконазола в случае выделения кандид, чувствительных к этому препарату. После регрессии всех рентгенологических проявлений в легких лечение антимикотическими средствами продолжается еще в течение 2 недель. Более ранняя отмена антимикотиков (непосредственно после нормали-

зации рентгенологической картины) может привести к рецидиву пневмонии.

При диссеминированном кандидозе возможно поражение любого органа. Инвазии дрожжевыми грибами ЦНС протекает в виде поражения оболочек, вещества и сосудов головного мозга. Клинически проявляется менингитом, диффузным энцефалитом, абсцессами головного мозга, микотической аневризмой. Наиболее распространенной формой является диффузный энцефалит, выражающийся, главным образом, нарушениями сознания различной степени, вплоть до комы. Необходимо провести микологическое исследование цереброспинальной жидкости (посев, исследование на антигены аспергилл, криптококков), при отрицательных результатах неоднократное, поскольку вероятность выявления дрожжевых грибов составляет лишь 50%.

Кандидозный эндокардит чаще возникает у больных, подвергшихся протезированию клапанов сердца или имевших ранее повреждение (вегетации) на клапанах сердца иной инфекционной природы. Предрасполагающими факторами в развитии данной патологии является катетеризация центральных вен, внутривенное введение наркотических препаратов (у наркоманов). При кандидозном эндокардите наиболее часто, в 40% случаев, вовлекается аортальный клапан, затем - митральный, реже - трикуспидальный; у наркоманов чаще всего - трикуспидальный клапан. Клиническая картина кандидозного и бактериального эндокардита сходна. Для кандидозного эндокардита характерна лишь большая частота эмболий. Эмболия коронарных артерий грибами приводит к развитию ишемии или инфаркта миокарда. У 60% больных диагноз эндокардита устанавливается лишь на аутопсии. Примерно у 80% пациентов с эндокардитом выявляется положительный рост кандид в посевах крови. В случаях установления диагноза лечение заключается в назначении амфотерицина В, хирургическом вмешательстве - протезировании клапана, затем длительном поддерживающем применении флуконазола ввиду опасности развития рецидива [6].

Возможно кандидозное поражение суставов при гематогенной диссеминации. Чаще всего вовлекаются крупные суставы: бедренные, коленные. Диагноз ставится на основании выделения грибов (посевы) из околосуставной жидкости. Своевременное диагностирование и антимикотическая терапия могут предотвратить развитие деструкции хрящевой ткани.

Хронический диссеминированный кандидоз представляет отдельную форму инвазивного кандидоза, которая встречается, как правило, лишь

В, применяют ацикловир (вирусная инфекция является второй по частоте при эзофагитах).

При **периодонтитах, инфильтратах (флегмона, абсцесс в ротовой полости), синуситах** применяют линкозамы (линкомицин, клиндамицин - "далацин", суточная доза 2,4 г в сут, внутривенно, разделяется на 3 приема). Необходимо помнить, что данные препараты наиболее часто индуцируют развитие псевдомембранозных колитов. При появлении болей в животе или диареи эти антибиотики следует отменить. Под маской некротической энтеропатии может протекать псевдомембранозный энтероколит, вызванный анаэробными бактериями *Clostridium difficile*. Частота его у больных гемобластозами достигает 20%.

Псевдомембранозный колит возникает на фоне или после применения цитостатических или антибактериальных препаратов, чаще всего при лечении цефалоспорином III поколения, линкозамином. Клинические проявления - частый жидкий стул, может быть с кровью, или наоборот, запоры, боль в животе. Диагноз псевдомембранозного колита ставится на основании обнаружения токсина *C.difficile* в кале. Лечение проводят ванкомицином: пероральный прием по 125 мг 4 раза в сутки или метронидазолом, внутривенно, по 500 мг 3 раза в день.

Диффузный или интерстициальный характер поражения **легочной** ткани наиболее характерен для вирусной, легионеллезной или пневмоцистной пневмонии. Необходимо провести комплексное исследование бронхоальвеолярного лаважа (см. табл. 8), а затем целенаправленное лечение. В этих случаях эффективны противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир) при герпесвирусных инфекциях; эритромицин, фторхинолоны - при легионеллезе; бисептол - при пневмоцистной инвазии (+антибиотики широкого спектра действия, если у пациента глубокая нейтропения) [23].

Одной из очень частых локализаций инфекции бывает **промежность**, прежде всего область заднего прохода (трещины, воспаление геморроидальных узлов, парапроктит). Для профилактики инфекций в этой области необходимо ежедневное подмывание больного с мылом, с дезинфицирующими растворами (раствор перманганата калия), на ночь - свечи с антибиотиками (при наличии геморроидальных узлов, трещин, парапроктита в анамнезе).

Наиболее частыми патогенами при инфекционном процессе промежности бывают грамотрицательные бактерии (*Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*), стрептококки группы D, анаэробы. В случае развития инфекции: появлении болей внача-

ле при дефекации, затем в покое, гиперемии, отека - обязательно проводится посев, затем на раневую поверхность после промывания раствором перекиси водорода накладывают повязку с 1-2% раствором димексида (+диоксидин), мазевые повязки ("проктоседил", "олазол" и др.). После дефекации, на ночь вводят свечи с антибиотиками (с левомецетином и др.). Стула следует добиваться с помощью слабительных (растительное или вазелиновое масло, сенна, ни в коем случае не с помощью клизмы). Назначаются антибиотики, обладающие антианаэробной активностью (метронидазол, линкомицин, далацин С) в комбинации с препаратами, активными в отношении грамотрицательных бактерий (цефтазидим, или цефепим, или пиперациллин/тазобактам, или карбапенемы в сочетании с амикацином). Лечение антибиотиками должно быть начато немедленно при первых же признаках инфекции. Ведение таких больных осуществляется совместно с хирургами.

Сепсис и септицемия

Назначаются антибиотики в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры. Если посевы стерильны, но имеется клиническая картина, специфичная для определенных микроорганизмов, например, *ecthyma gangrenosum* - очаги (отсевы) на коже диаметром 1-5 см с некрозом в центре, окруженные гиперемией, болезненными, характерными для синегнойной инфекции и золотистого стафилококка, то назначаются антибиотики, обладающие наибольшей активностью при этой инфекции в данном стационаре.

При синегнойном сепсисе применяют цефтазидим или азтреонам или цефепим с аминогликозидом, меропенем (один или с аминогликозидом); карбокси- или уреидопенициллины (карбенициллин, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат, азлоциллин, мезлоциллин) обязательно с аминогликозидом. Сочетание антибиотиков с Пентаглобином (человеческий иммуноглобулин, обогащенный IgM) повышает выживаемость при грамотрицательном септическом шоке. Пентаглобин вводится по 100 мл через каждые 6 ч со скоростью не более 28 мл/ч (100 мл в течение 3,5 ч). Применяется Пентаглобин в течение 72 ч, на курс лечения - 12 введений (1200 мл препарата).

Если *Ps. aeruginosa* или грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* выявлены в посевах мочи, то препаратами выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин или офлоксацин).

При стафилококковом сепсисе вводят оксациллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины I или II поколения, клин-

у больных лейкозами и у реципиентов костного мозга. Инфекция возникает в период нейтропении. В этот период единственным симптомом бывает лишь лихорадка на фоне лечения антибиотиками, а проводимые исследования не выявляют патологии в органах. Выявить очаг или очаги инвазивного поражения, а следовательно поставить диагноз, можно лишь при повышении уровня лейкоцитов. В период восстановления лейкоцитов при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии обнаруживаются множественные очаги деструкции, размерами до 2 см во внутренних органах. Наиболее часто вовлекаются печень, селезенка, далее - легкие, но возможно поражение любого органа: миокарда, щитовидной железы и др. При этой патологии может беспокоить боль в животе, может быть диарея (крайне редко), в биохимических анализах крови возможно повышение уровня щелочной фосфатазы, билирубина, трансаминаз.

Аспергиллез является второй по частоте микотической инфекцией. Более чем в 90% случаев, обнаруживаются грибы *Aspergillus fumigatus*. В последнее время возрастает частота выделения иных грибов: *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* [10].

Входными воротами для аспергилл в большинстве случаев являются верхние дыхательные пути. Споры грибов *Aspergillus* распространены повсюду, но определяется большая заселенность ими огнеупорных материалов, вентиляционных систем, некоторых продуктов (перец, орехи, пакетики с чаем, сыр, йогурт). Инфицирование аспергиллами возможно через мелко распыляемую воду во время принятия душа или умывания. Количество спор аспергилл резко возрастает в жаркие и влажные периоды года. Другие входные ворота для развития инвазивного аспергиллеза - это раневая поверхность кожи или кишечник. Частота инвазивного аспергиллеза составляет при остром лейкозе - 5-24%, аллогенной ТКМ - 4-9%; аутологичной ТКМ - 0,5-6% [10].

В развитии инвазивного аспергиллеза также велико значение длительно сохраняющейся нейтропении. Другой значимый фактор риска в развитии аспергиллеза - наличие болезни «трансплантат против хозяина».

Вовлечение легочной ткани при аспергиллезе происходит примерно в 90% случаев, и у больных с нейтропенией протекает по типу инвазивного аспергиллеза. На первых этапах у 25-30% больных инвазивный легочный аспергиллез протекает без симптомов. Наиболее ранним симптомом является кашель, который вначале бывает сухим, и лихорадка, затем возможно появление

более в грудной клетке, одышки, кровохарканья. При терапии глюкокортикоидами лихорадка может не быть, боль в грудной клетке бывает минимальной. Наиболее частым осложнением инвазивного аспергиллеза является легочное кровотечение, а у больных с нейтропенией - спонтанный пневмоторакс.

Рентгенологическая картина легких при инвазивном аспергиллезе не является строго специфичной: очаговые тени с полостями распада или без них, инфильтраты треугольной формы, основанием обращенные к плевре или соединенные с ней. Затемнения треугольной формы возникают вследствие обтурации легочных сосудов мицелием гриба и развития инфаркта легочной ткани. При аспергиллезе рентгенологически определяется инфильтрат округлой формы, иногда с распадом. В начале заболевания инфильтрация легких на рентгенограммах может не выявляться, и большим подспорьем в диагностике служит компьютерная томография. При этом выявляются небольшие нодулярные образования, окруженные зоной просветления по периферии или небольшие треугольной формы инфильтраты, обращенные основанием к плевре. Может быть только один очаг поражения, но чаще их несколько. При прогрессировании заболевания в нодулярных очагах образуются полости и появляется симптом «серпа», подобные изменения часто происходят при восстановлении гранулоцитов.

Успех в лечении аспергиллезной пневмонии определяется, прежде всего, быстротой ее диагностики и незамедлительностью, в некоторой степени агрессивностью лечения. Терапия проводится амфотерицином В. Наиболее благоприятные результаты были получены при назначении амфотерицина В в дозе 1-1,5 мг/кг. К амфотерицину В может добавляться 5-флюцитозин в дозе 150 мг/кг/сут (доза разделяется на 4 приема). В лечении аспергиллеза используется липосомальная форма амфотерицина В (3-5 мг/кг/сут). Определяющим моментом выживаемости больных аспергиллезной инфекцией является восстановление у них гранулоцитопоза после периода агранулоцитоза. В части случаев проводится хирургическое лечение. Оно показано больным с аспергиллемой при опасности возникновения легочного кровотечения (тромбозмболия аспергиллами крупного сосуда), при легочном кровотечении. К терапии амфотерицином В можно присоединять G-CSF или GM-CSF.

В 10-15% аспергиллезной инвазии первичным очагом бывают придаточные пазухи носа. Первые признаки аспергиллезного риносинусита неспецифичны: температура, головная боль, носовое кро-

вотечение. Затем появляются выделения из носа, боль в области придаточных пазух носа, изъязвления в горле. На слизистой нижней стенки и перегородки при тщательном осмотре обнаруживаются изменения струпьвидного характера («корки») или изъязвления. При прогрессировании аспергиллезного синусита происходит вовлечение параназальных синусов, а в дальнейшем развитие деструкций в области мягкого и твердого неба, распространение на фронтальные пазухи носа. Диагноз подтверждается выявлением аспергилл при микроскопии с участков изъязвления носовых ходов, культуральном и гистологическом исследовании.

Гематогенная диссеминация аспергиллеза наблюдается у 30-40% больных легочным аспергиллезом, возможно поражение любого органа.

Аспергиллез головного мозга наблюдается в 10-20% инвазивного аспергиллеза, крайне редко бывает изолированным проявлением аспергиллезной инвазии. Клинически проявляется нарушением сознания, судорогами. Симптомы менингизма возникают крайне редко. На компьютерных томограммах выявляются один или несколько гиподенсных очагов с четкими границами. Летальность крайне высокая.

Лечение микозов

Арсенал антимикотических препаратов, используемых в лечении инвазивных микозов, невелик: амфотерицин В, флуконазол, итраконазол, флюцитозин, липосомальный амфотерицин В [11, 31]. Наиболее широким спектром антимикотической активности обладает амфотерицин В, препарат эффективный, но вместе с тем наиболее токсичный. Суммарная доза амфотерицина В не должна превышать 4-5,0 г, в противном случае возникают повреждения канальцевого аппарата почек.

Альтернативой амфотерицину В при кандидозной инвазии является флуконазол, проявляющий активность в отношении дрожжевых грибов, за исключением *C. krusei* и *C. glabrata*. Токсичность препарата минимальная и эффективность от лечения может быть повышена за счет увеличения суточной дозы. Введения возможны в дозе 800-1600 мг. В дозе 800 мг флуконазол может быть эффективным против *C. glabrata*. Флуконазол является препаратом выбора при кандидозном эзофагите, кандидемии (при стабильном состоянии пациента), кандидозных менингитах, инфекции мочевыводящих путей (табл. 9).

Другой препарат из группы азоловых - итраконазол выпускается в виде капсул и суспензии. Активен в отношении дрожжевых и плесневых грибов. Лечебная концентрация препарата в кро-

ви достигается после 4-5 дней его применения. Чаще всего итраконазол назначается в качестве поддерживающего лечения после терапии амфотерицином В, в качестве профилактического средства при инвазивном аспергиллезе (см. табл. 9).

Токсические проявления амфотерицина В могут быть снижены, если используется липосомальный амфотерицин В. В этом соединении амфотерицин В встроен в однослойные сферические липосомы, которые способны избирательно распределяться и накапливаться в очагах инфекции. За счет низкой токсичности липосомального амфотерицина В можно быстро достичь эффекта насыщения адекватной дозой. Показаниями для назначения липосомального амфотерицина В являются: рефрактерность при терапии обычным амфотерицином В (отсутствие эффекта после введения 500 мг амфотерицина В), наличие признаков почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 25 мл/мин), тяжелые побочные реакции при введении амфотерицина В.

В терапии церебрального аспергиллеза липосомальный амфотерицин В относится к препаратам первого ряда, используется в дозе 5 мг/кг и более [21].

В последнее время появляются новые антимикотические препараты, применение которых возможно при системных микозах. Пополнение рынка происходит как за счет синтеза новых средств, так и изменения, совершенствования форм для введения уже имеющихся. Созданы липосомальная форма нистатина и внутривенная форма итраконазола; группа азоловых соединений пополнилась вориконазолом, посаконазолом, равиконазолом; созданы новые соединения - эхинокандиды (каспофунгин, микафунгин). Эффективность вориконазола, каспофунгина доказана при инвазивном аспергиллезе, кандидозе. Вориконазол назначается в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, далее 4 мг/кг каждые 12 ч, внутривенно или перорально [30]. Доза каспофунгина составляет 70 мг в 1-й день, далее 50 мг, введение в течение суток однократное, внутривенно [28].

Вирусные инфекции

Частота **цитомегаловирусных** инфекций составляет 15-30%. Чаще диагностируются у реципиентов костного мозга, особенно в период развития острой или хронической вторичной болезни, реже у больных острыми лейкозами и лимфосаркомами. Проявляются прежде всего развитием интерстициальной пневмонии. Поражение легких цитомегаловирусами возникает в течение первых 3 месяцев (колебания от 50 до 70 дней) после аллогенной ТКМ, в более поздние сроки - после 100 дней - при хронической болезни транс-

Схемы антимикотической терапии при агранулоцитозе

Заболевание/состояние	Схема терапии, особенности назначения препаратов	Длительность лечения
Кандидозный эзофагит	Дифлюкан - 400 мг/сут, при исчезновении болей - 200 мг/сут или амфотерицин В 0,6-0,8 мг/кг/сут	10-14 дней
Кандидемия	Во всех случаях необходимо удалить центральный венозный катетер Дифлюкан - 600-800 мг/сут, при нормализации температуры - 400 мг/сут или амфотерицин В 0,6-0,8 мг/кг/сут Амфотерицин В 0,8-1,0 мг/кг/сут или Амбизом 2-3 мг/кг/сут Амбизом 2-3 мг/кг/сут*	2-3 недели, критерии отмены: • нормальная температура, • отрицательные посевы крови, • лейкоциты $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ 2-3 недели, критерии отмены те же 2-3 недели, критерии отмены те же
Диссеминированный кандидоз:	Амфотерицин В 1 мг/кг/сут Амбизом 2-3 мг/кг/сут**	3-4 недели, критерии отмены: • ликвидация всех симптомов, • лейкоциты $>1,0 \times 10^9/\text{л}$
• острый		
• хронический	Амфотерицин В 0,8-1,0 мг/кг/сут. в течение 1-2 недели, затем перейти на терапию Дифлюканом 400 мг/сут или Орунгалом 200 мг х 2 раза в сут	Лечение длительное - от 3 до 12 месяцев
Кандидоз мочевых путей	Дифлюкан 400 мг/сут. до улучшения состояния, затем 200 мг/сут. или амфотерицин В 20-50 мг/л местно - промывание мочевого пузыря	Критерии отмены: • ликвидация симптомов, • отсутствие грибов в посевах, при микроскопии мочевого осадка
Менингит	Амфотерицин В 0,8-1,0 мг/кг/сут. + Флюцитозин или Дифлюкан 400-800 мг/сут.	Критерии отмены: • ликвидация симптомов, • отрицательные посевы ликвора
Эндофтальмит	Амфотерицин В 0,8-1,0 мг/кг/сут. + флюцитозин, затем перейти на Дифлюкан 400 мг/сут. или Амбизом 2-3 мг/кг/сут**	Критерий отмены - ликвидация симптомов
Инвазивный аспергиллез, синусит	Амфотерицин В 1,0-1,5 мг/кг/сут., Амбизом $>3-5$ мг/кг/сут., Орунгал 600-800 мг/кг в течение 5 дней, далее 400 мг/сут.	Критерий отмены - ликвидация симптомов (контроль - КТ легких)
Церебральный аспергиллез	Амбизом >5 мг/кг/сут.	

Примечание. * - при стабилизации состояния можно перейти на флуконазол, за исключением случаев кандидемии, вызванной *C. krusei*. При *C. glabrata* кандидемии может применяться Дифлюкан в дозе 800 мг/сут.; ** - назначения предпочтительны при повышении уровня креатинина или тяжелых реакциях на введение амфотерицина В.

плантат против хозяина". Отмечаются температура, непродуктивный кашель, тахипноэ, гипоксия. Наиболее характерно диффузное поражение легочной ткани, но возможно вовлечение доли, сегмента или наличие очаговых инфильтратов. Зачастую цитомегаловирусы обнаруживают в ассо-

циации с пневмоцистами, бактериями, грибами или иными вирусами.

Диагноз цитомегаловирусной пневмонии ставится на основании выявления вирусного антигена или выделения вируса в бронхоальвеолярной жидкости. Если проведенное исследование (брон-

хоальвеолярный лаваж) оказалось диагностически неинформативным, делается открытая биопсия легких.

Лечение цитомегаловирусной пневмонии проводят ганцикловиром (Цимевеном). Лучшие результаты получены при назначении ганцикловира с иммуноглобулином. Выживаемость при этом составила 70%. Используется иммуноглобулин G или специфичный цитомегаловирусный иммуноглобулин. Лечение проводится по одной из следующих схем [12, 27]:

- I вариант - ганцикловир 2,5-5 мг/кг, каждые 8 ч в течение 14 дней + цитомегаловирусный иммуноглобулин (Цитотек) в дозе 400 мг/кг в 1-й, 2-й, 7-й дни и 200 мг/кг на 14-й день;
- II вариант - фаза индукции - 21 день: ганцикловир 5 мг/кг, каждые 12 ч + иммуноглобулин 500 мг/кг через день. Второй вариант лечения предпочтителен для реципиентов костного мозга.
- Поддерживающая терапия (в течение всего периода проведения иммунодепрессивной терапии) - ганцикловир 5 мг/кг каждый день в течение 5 дней недели + иммуноглобулин 500 мг/кг 1 раз в неделю.

Во всех случаях начинать лечение цитомегаловирусной инфекции необходимо внутривенного введения ганцикловира, а при стабилизации инфекционного процесса можно переходить на пероральный прием препарата.

Повторный бронхоальвеолярный лаваж выполняется через 21 день лечения. Реактивация цитомегаловируса обычно наблюдается после прекращения терапии ганцикловиром. По этой причине рекомендуется проводить длительное поддерживающее лечение: на протяжении всего периода проводимой иммунодепрессивной терапии. Нормализация температуры и регресс острой дыхательной недостаточности обычно происходит в течение первых 7 дней лечения, но рентгенологические изменения сохраняются несколько недель. Элиминация цитомегаловируса из бронхоальвеолярной жидкости отмечается к 21-му дню проводимой терапии. В случаях развития резистентности к ганцикловиру (улучшения не наступает через 3 недели его применения, сохраняется выделение цитомегаловируса) или появления токсичности проводится терапия фоскарнетом. Фоскарнет назначается в дозе 60 мг/кг 3 раза внутривенно в течение 7 дней (период индукции), затем 90 мг/кг/день в течение всего периода иммуносупрессивной терапии. Препарат нефротоксичен. Шестимесячная выживаемость при цитомегаловирусной пневмонии составляет 30-50%.

Наиболее частые осложнения, возникающие при применении ганцикловира, - нейтропения и

повышение уровня креатинина. Нейтропения развивается примерно в 30% случаев и длится около 12 дней, но описаны случаи и до 72 дней. Поэтому, если в двух последовательных анализах крови наблюдается снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, введение ганцикловира временно прекращают до восстановления уровня лейкоцитов или назначают G-CSF.

Инвазия цитомегаловирусами может быть и иных органов: печени, селезенки, почек, желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы. Чаще всего отмечается поражение желудочно-кишечного тракта. Возникает язвенное поражение пищевода, тонкого и толстого кишечника. Иные проявления цитомегаловирусной инфекции включают лихорадку, артралгии, боль в мышцах; развитие гепатита, ретинитов, депрессии кроветворения (возникают нейтропения и тромбоцитопения).

Диагноз цитомегаловирусной инфекции, особенно в случаях внезапно развившейся нейтропии или тромбоцитопении, может быть заподозрен при выявлении макрофагов с признаками гемофагоцитоза в пунктате костного мозга. Наличие феномена гемофагоцитоза при нейтропии является основанием для назначения ганцикловира. Далее диагноз подтверждается вирусологическими исследованиями.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции проводится ацикловиром (назначается с -8-го до +30-го дня при ТКМ в дозе 500 мг/м² каждые 8 ч), ганцикловиром (5 мг/кг 2 раза в день в течение первых 14 дней, затем однократно до 120-го дня), иммуноглобулином (1000 мг/кг), введением компонентов крови от цитомегаловируснегативных доноров.

Иные вирусы также способны вызвать тяжелые диффузные пневмонии. Поражение легких, обусловленное вирусом Herpes simplex, является следствием виремии, могут вовлекаться другие органы (печень, костный мозг). Клинические и рентгенологические проявления сходны с цитомегаловирусной инфекцией. Для диагностики необходимо провести бронхоальвеолярный лаваж или открытую биопсию легких. При инфекционном процессе, обусловленном Herpes zoster, пневмонии редко развиваются без предварительного вовлечения кожи. Лечение инфекций, вызванных Herpes simplex, проводится внутривенным введением ацикловира по 250 мг/м² каждые 8 ч, не менее 7 дней, Herpes zoster - 500 мг/м² каждые 8 ч.

Вирусы Herpes simplex, Herpes zoster, кори могут вызывать энцефалиты, менингоэнцефалиты. Энцефалит, обусловленный Herpes simplex, относится к редким герпесвирусным осложнениям.

ям. Клинические проявления энцефалита включают лихорадку, головную боль, нарушения речи, фокальные судороги, при прогрессировании - галлюцинации. При исследовании цереброспинальной жидкости может быть небольшое повышение уровня белка, умеренный цитоз, как за счет мононуклеаров, так и полинуклеаров, уровень глюкозы нормальный. При исследовании головного мозга (КТ или ЯМР) часто можно выявить ограниченное повреждение вещества головного мозга. Диагностически информативным является выявление антигена вируса в ликворе. При подозрении на герпесвирусный энцефалит показана терапия ацикловиром. Ацикловир ("зовиракс") назначается в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч, внутривенно. Вероятность восстановления возникших неврологических нарушений определяется тем, как быстро и своевременно назначен ацикловир. Если лечение ацикловиром начато в течение первых 5 дней инфекции, то вероятность излечения составляет 90%. Без лечения летальность составляет 70%.

Энцефалит, вызванный *Herpes zoster*, - редкое осложнение [16]. Как правило возникает у пожилых и иммунокомпрометированных больных, в основном у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Вовлечение головного мозга происходит обычно через неделю после высыпаний на коже. Клинические проявления аналогичны симптомам, наблюдаемым при вирусе простого герпеса. При исследовании головного мозга (КТ или ЯМР) выявляется, как правило, диффузное поражение вещества. Обычно после лечения происходит полное восстановление неврологических нарушений. В большинстве случаев в цереброспинальной жидкости выявляется цитоз мононуклеарами, повышение уровня белка, но в 40% случаев подобные изменения в ликворе могут быть обнаружены и у больных, инфицированных *Herpes zoster*, но не имеющих признаков энцефалита.

При диссеминированной аденовирусной инфекции возникает поражение легких, печени, почек. Единственным симптомом имеющейся аденовирусной инфекции может быть геморрагический цистит, который иногда осложняется развитием нефрита.

Пневмоцистные пневмонии

Диффузное поражение легочной ткани отмечается при инфекциях, вызванных *Pneumocystis carinii*. В основном встречается у больных с Т-клеточным иммунодефицитом, часто проявляясь после прекращения терапии глюкокортикостероидными препаратами. Ранняя диагностика пневмоцистной пневмонии трудна. У онкогематологических больных заболевание характеризуется быстрым прогрессированием, с развитием острой дыха-

тельной недостаточности, которая возникает спустя 5-10 дней от момента появления первых признаков пневмонии. При осмотре больного с пневмоцистной пневмонией выявляется, прежде всего, несоответствие физикальных данных тяжести состояния пациента. Аускультативная симптоматика при этом крайне скудная, но в то же время отмечается выраженная дыхательная недостаточность: одышка, артериальная гипоксемия, респираторный алкалоз. При рентгенологическом исследовании легких выявляется "облаковидная", "туманная", по типу "снежной бури" билатеральная инфильтрация, распространяющаяся от корней легких к периферии. Такие изменения являются специфичными. Может быть атипичное проявление пневмонии, и оно не является редкостью у иммунокомпрометированных больных, в виде локальной, очаговой инфильтрации, присутствия полостей. Обязательно проводится бронхоальвеолярный лаваж. Информативность этого исследования при данной патологии составляет от 86 до 97%, а в комбинации с трансбронхиальной биопсией - 100%.

Лечение проводится триметопримом/сульфаметоксазолом в течение 14-21 дней. Расчет дозы проводится по триметоприму (20 мг/кг/сут). Препарат вводится внутривенно, 3 раза в сутки. Наиболее частые побочные эффекты при лечении триметопримом/сульфаметоксазолом - сыпь, лейкопения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, нефротоксичность, гиперкалиемия. Часто из-за токсичности приходится снижать дозы на 2-й неделе лечения. Параллельно может назначаться лейковорин (оптимальные дозы и длительность применения не определены) с целью защиты клеток макроорганизма от цитотоксического воздействия триметоприма/сульфаметоксазола. Эффективность последнего при этом не меняется. Быстрой положительной динамики при лечении пневмоцистной инфекции получить не удастся. Стабилизация состояния и улучшение газов артериальной крови отмечаются на 3-4-е сутки терапии. Если после 4 дней лечения регистрируется отрицательная динамика в виде сохранения лихорадки и артериальной гипоксемии, появления дополнительных инфильтратов, то это является показанием к модификации терапии. Дополнительно назначается пентамидин в дозе 4 мг/кг/сутки, внутривенно, однократно, длительность инфузии - 60-90 мин. Препарат обладает высокой токсичностью, поэтому не рассматривается как средство первой линии. При его использовании возникают выраженная азотемия, панкреатиты, гипогликемия, сменяющаяся гипергликемией, гипокальциемия, тромбоцитопения, ортостатическая гипотензия, наруше-

ния ритма сердца, тошнота, рвота.

Всем больным, перенесшим пневмоцистную инфекцию, последующие курсы химиотерапии проводятся с назначением триметоприма/сульфаметоксазола в профилактических дозах.

Побочные реакции при лечении противомикробными препаратами

Аллергические реакции, гиперчувствительность могут встречаться при лечении любым препаратом. Наиболее тяжелое осложнение - анафилактический шок - может быть при назначении любого препарата. Чаще регистрируются при лечении пенициллинами, вводимыми парентерально, возникают у 0,01% больных.

Менее тяжелые, но более частые реакции на введение препаратов связаны с поражением кожи, составляют 1-5%. Проявления их самые разнообразные: в виде сыпи (макулопапулезной или уртикарной, сопровождающейся зудом), erythema nodosum, многоформной эритемы, токсического эпидермального некролиза, контактного дерматита, фоточувствительности. Чаще всего кожные реакции зафиксированы при лечении пенициллином, амоксициллином, ампициллином, триметопримом/сульфаметоксазолом. Применение сульфаниламидов и триметоприма/сульфаметоксазола может приводить к реакциям со стороны кожи от минимальных проявлений в виде уртикарной или макулопапулезной сыпи до тяжелых, иногда жизнеугрожающих осложнений, таких, как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза (синдром Лайела).

Вероятность возникновения реакций на пенициллин нельзя предсказать проведением кожного теста с препаратом. Между антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспориновыми могут быть перекрестные реакции гиперчувствительности, наблюдаемые менее чем у 5% больных. Тем не менее, введение цефалоспоринов противопоказано больным, у которых были зарегистрированы реакции на введение пенициллинов и наоборот. Это положение применимо и к назначению имипенема.

Фототоксическое действие чаще всего проявляется при назначении тетрациклинов и фторхинолонов. Быстрое введение ванкомицина приводит к развитию гистаминовых реакций, которые сопровождаются гиперемией кожи. В этих случаях эффективно введение антигистаминных препаратов.

Лихорадка может быть обусловлена любым противомикробным препаратом. Наиболее часто, более чем у 50% больных, она наблюдается при введении амфотерицина В. Из антибакте-

риальных препаратов чаще всего повышение температуры вызывают β -лактамы и сульфаниламиды, особенно при длительном применении их в высоких дозах.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть при использовании многих препаратов. Клиндамицин, линкамицин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин, цефиксим вызывают диарею наиболее часто, реже - другие антибиотики. Тошнота и рвота чаще всего возникают при использовании макролидов, β -лактамов для перорального применения, метронидазола, триметоприма/сульфаметоксазола.

Практически 80% случаев диареи обусловлены применением антибиотиков. Наиболее тяжело, нередко с летальным исходом, протекают псевдомембранозные энтероколиты, вызванные токсинопродуцирующими бактериями *Clostridium difficile*. Частота их среди диарей, ассоциированных с применением антибактериальных препаратов, составляет около 20%. Чаще всего псевдомембранозные энтероколиты возникают при использовании антибиотиков группы линкозамидов (чаще клиндамицина, чем линкомицина); также пенициллинов и цефалоспоринов по причине их наиболее широкого применения. Описаны единичные случаи псевдомембранозного колита при лечении метронидазолом.

Рвота, тошнота могут быть при назначении многих препаратов, при лечении макролидами они возникают у половины больных. Триметоприм/сульфаметоксазол, тетрациклин, рифампицин, метронидазол, имипенем, фторхинолоны также способны вызвать тошноту, рвоту. Назначение триметоприма/сульфаметоксазола в высоких дозах практически во всех случаях сопровождается возникновением многократной рвоты. Применение препаратов тетрациклинового ряда может приводить к развитию язвенных эзофагитов.

Повышение уровня трансаминаз чаще наблюдается при лечении препаратами пенициллинового ряда (карбенициллин, азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин, оксациллин, ампициллин), рифампицином, β -лактамами, клиндамицином, фторхинолонами. Может быть при лечении итраконазолом, флуконазолом. Применение оксациллина в дозе 6 г приводит к повышению уровня печеночных трансаминаз у 15% больных. Гепатиты при использовании рифампицина развиваются редко, однако, частота их увеличивается при сочетанном назначении рифампицина с изониазидом. Сульфаниламиды могут стать причиной токсических проявлений со стороны печени, вплоть до развития некроза.

Токсические проявления со стороны крови - ре-

зультат различных механизмов действия препаратов, включая развитие иммунных реакций, и связанный с дозой фармакологический эффект. Нейтропения - при терапии ганцикловиром, сульфаниламидами, триметопримом, реже - β -лактамами, линезолидом, клиндамицином, линкомицином, метронидазолом, ванкомицином. Панцитопения чаще возникает при назначении хлорамфеникола, реже - β -лактамов, клиндамицина, сульфаниламидов, линезолида.

Нейтропения возникает крайне редко, но имеются сообщения о многих антиинфекционных препаратах, способных ее вызвать. Бета-лактамы, применяемые в высоких дозах в течение длительного периода, способны нарушать созревание гранулоцитов. Как правило нейтропения развивается поздно, через 10-30 дней после применения β -лактамного антибиотика, и восстановление нейтрофилов до нормального уровня происходит примерно через 7 дней после его отмены. Из β -лактамов чаще всего индуцируют развитие нейтропении оксациллин и пиперацillin. Триметоприм и сульфаниламиды в высоких дозах ингибируют фолаты, приводя к развитию лейкопении. Частота возникновения гранулоцитопении у больных СПИДом во время лечения триметопримом/сульфаметоксазолом составляет 10-50%. Описаны случаи развития нейтропении при лечении ванкомицином, линкозамидами (линкомицином, клиндамицином). Дозозависимый эффект применения антибиотиков чаще наблюдается у больных с почечной недостаточностью.

При лечении ганцикловиром нейтропения регистрируется у 25-40% больных, обратима при отмене препарата. Дисфункция тромбоцитов, тромбоцитопения развиваются при лечении пенициллином, тикарциллином, линезолидом, реже - другими антипсевдомонадными пенициллинами, β -лактамами, сульфаниламидами, триметопримом, рифампицином, ганцикловиром, флуконазолом. Механизмов развития тромбоцитопении и тромбоцитопатии также несколько. Антагонисты фолатов (сульфаниламиды, триметоприм) приводят к развитию тромбоцитопении через биохимическое подавление синтеза ДНК. β -лактамы, сульфаниламиды, рифампицин могут индуцировать иммуноопосредованную деструкцию тромбоцитов в селезенке (осложнение редкое). Пенициллины могут взаимодействовать с рецептором аденозин-дифосфата, приводя к нарушению агрегации тромбоцитов. Применение пенициллинов (особенно тикарциллина и пенициллина G) в высоких дозах может стать причиной кровотечения ввиду снижения агрегации тромбоцитов.

Имеются сообщения о развитии гемолиза (ред-

кие случаи) при лечении β -лактамами, вероятнее всего за счет образования антител класса G к эритроцитам. Описаны случаи развития гемолиза при лечении сульфаниламидами, нитрофуранами, хлорамфениколом у больных с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Возможно появление положительной прямой пробы Кумбса без признаков гемолиза при терапии цефалоспорины (в 4-6%), высокими дозами пенициллина (до 3%).

Панцитопения и развитие апластической анемии чаще всего ассоциируется с назначением хлорамфеникола (левомицетина). Выделяют два основных механизма развития осложнений. Один из них относится к дозообусловленным, возникает при лечении хлорамфениколом в максимально допустимых дозах (4 г в день) и при отмене препарата происходит восстановление кроветворения. Другой механизм развития панцитопении - идиосинкразия к хлорамфениколу - процесс необратимый. Частота возникновения хлорамфениколиндуцированной апластической анемии составляет 1:25 000-40 000 случаев применения препарата.

Частота возникновения гипопротромбинемии при лечении цефалоспорины варьирует от 4 до 68%. Чаще ее вызывают цефоперазон, цефтриаксон. В целях профилактики следует назначать витамин K, особенно пациентам с патологией печени.

Одно из наиболее частых осложнений при лечении аминогликозидами - токсическое воздействие на почки. Повреждение различных уровней нефрона (от клубочков до канальцев) встречается чаще при терапии амфотерицином B, аминогликозидами, тетрациклином. Нефриты вызывают сульфаниламиды, β -лактамы, миноциклин, фторхинолоны, рифампицин, образование кристаллов - сульфадиазин, фторхинолоны.

Повышение креатинина по отношению к исходному уровню на 0,5% наблюдается у 5-10% больных при использовании аминогликозидов в течение 10-14 дней.

Токсическое повреждение почек ванкомицином возникает менее чем у 5% больных. При одновременном назначении ванкомицина и аминогликозида наблюдается большая частота нефротоксических эффектов.

Электролитные нарушения также могут быть следствием повреждения почек. Гиперкалиемию вызывают триметоприм/сульфаметоксазол; гипокалиемию, гипомагниемию - амфотерицин B, аминогликозиды, тикарциллин, карбенициллин, гипернатриемию - карбенициллин, реже - уреидопенициллины, пенициллин (большие дозы). Назначение

ние триметоприма/сульфаметоксазола в высоких дозах влияет на секрецию калия почками. Гиперкалиемия - одно из наиболее частых осложнений, возникающих в большинстве случаев через 7 дней применения триметоприма/сульфаметоксазола для лечения пневмоцистных пневмоний.

Назначение сульфадиазина может привести к образованию кристаллов в почках (канальцы). В целях профилактики необходимо пить (вводить) большое количество жидкости. Интерстициальные нефриты описаны при лечении рифампицином, фторхинолонами, β -лактамами, миноциклином.

Ототоксичность обусловлена прежде всего аминогликозидами, макролидами. При лечении аминогликозидами ототоксичность проявляется слуховыми и вестибулярными нарушениями. Аминогликозиды повреждают клетки внутреннего уха, и снижение слуха является необратимым. Вероятность возникновения ототоксического повреждения увеличивается при длительной терапии аминогликозидами, у больных с высоким уровнем креатинина (особенно при почечной недостаточности), при гиповолемии и одновременном назначении других ототоксичных препаратов.

Ототоксичность может возникать (редко) при лечении ванкомицином. Понижение слуха могут

вызывать макролиды. Данный токсический эффект является дозозависимым и возникает у 20% взрослых при терапии внутривенной формой эритромицина в дозе 4 г в день. Проявления умеренные, обратимые. При пероральном применении макролидов ототоксичность наблюдается крайне редко.

Нейротоксичность может возникать при использовании ряда антибактериальных препаратов (фторхинолоны, β -лактамы, ганцикловир). Неспецифические симптомы, такие как головная боль, бессонница могут быть при лечении многими препаратами. Более тяжелые проявления энцефалопатии (судороги, тремор), зарегистрированные при назначении фторхинолонов, составляют 1-4%. Эпилептиформные припадки могут возникать при лечении β -лактамами, имипенемом. Чаше возникают при использовании данных антибиотиков в высоких дозах и у пациентов с почечной недостаточностью.

Периферические нейропатии отмечены у некоторых пациентов при лечении метронидазолом, тетрациклинами, нитрофурантоином. Судороги и энцефалопатии описаны при использовании метронидазола в высоких дозах у пациентов с печеночной недостаточностью. При лечении ганцикловиром нейропатии могут развиваться у 9% больных.

ОСТРАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Острая лучевая болезнь представляет собой самостоятельное заболевание, развивающееся в результате гибели в основном делящихся клеток организма под влиянием кратковременного (до нескольких суток) воздействия ионизирующей радиации в дозе более 1 Гр на значительные области тела. В общем виде острая лучевая болезнь - частный случай цитостатической болезни. Причиной острой лучевой болезни могут быть как аварии, так и тотальное облучение организма с терапевтической целью - при трансплантации костного мозга, лечении множественных опухолей.

Основные закономерности развития острой лучевой болезни были вскрыты при тотальном равномерном облучении экспериментальных животных [П.Д. Горизонтов, 1960, 1968; Б.Б. Мороз, 1965, 1972; Г.П. Груздев, 1970].

Первое описание острой лучевой болезни в результате аварийного облучения, принадлежит Л. Гемпельману с соавт. (1945); в нашей стране она впервые описана А.К. Гуськовой, Г.Д. Байсоголовым (1955), Н.А. Куршаковым (1965). В дальнейшем был накоплен большой опыт изучения

этого своеобразного заболевания как по материалам аварийных переоблучений, так и по наблюдениям за больными после тотального облучения с лечебной целью. Существенный вклад в понимание патогенеза внесли работы по анализу локальных облучений в онкологии.

Патогенез. Под влиянием ионизирующей радиации гибнут прежде всего клетки, находящиеся в митотическом цикле, но в отличие от действия большинства цитостатических средств (за исключением миелосана, который действует на уровне столовых клеток) погибают и покоящиеся клетки, например лимфоциты.

К важнейшим особенностям острой лучевой болезни относится строгая зависимость ее проявлений от поглощенной дозы ионизирующей радиации. Проявления лучевой болезни, прямо зависящие от повреждения лучевой энергией клеточных структур, - это первичные изменения, а разнообразные симптомы, связанные с первичными, но уже не с радиацией, называют вторичными. Например, срок наступления агранулоцитоза относится к первичным признакам, он строго за-

висит от дозы лучевого воздействия, а следующие за ним пневмония, ангина и другие инфекционные осложнения обусловлены самим агранулоцитозом, т. е. вторичны.

Клиническая картина острой лучевой болезни весьма разнообразна и зависит от дозы облучения и сроков, прошедших после облучения. Болезнь проходит несколько самостоятельных периодов: первичной реакции (рвота, повышение температуры, головная боль непосредственно после облучения); период разгара (разнообразные инфекционные процессы во время агранулоцитоза) и период восстановления. Между первичной реакцией и разгаром болезни при дозах облучения менее 5-6 Гр есть период внешнего благополучия - латентный период. Деление острой лучевой болезни на эти периоды относительно. Внешние проявления болезни не определяют истинного положения и скорее мешают, чем помогают лечению заболевших. Кроме того, такое деление даже по внешним проявлениям справедливо лишь для очень равномерных облучений, которые практически встречаются (за редким исключением) лишь при лучевой терапии.

Связанная с авариями на реакторах острая лучевая болезнь человека вызвана очень неравномерным облучением поверхности тела и внутренних органов в результате как близости пострадавшего к источнику излучения (излучение от источника распространяется прямолинейно, мало рассеиваясь в окружающей среде), так и случайной защитой отдельных участков тела. При достаточной близости пострадавшего к источнику излучения доза облучения, поглощенная на протяжении человеческого тела, уменьшается весьма значительно (обратно пропорционально квадрату расстояния). Часть тела, обращенная к источнику, облучается существенно больше, чем противоположная сторона. Кроме того, неравномерность облучения в этих условиях может быть обусловлена и присутствием радиоактивных частиц (α - и β -излучение) малых энергий с небольшой проникающей способностью, вызывающих преимущественно поражение кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек, но не костного мозга и внутренних органов: на последние воздействуют в основном γ -лучи и нейтроны. Помимо внешнего излучения, повреждение костного мозга и других внутренних органов может быть связано и с инкорпорацией изотопов, накапливающихся в тканях - йода, стронция и др.

В настоящее время принято выделять 4 степени острой лучевой болезни: легкую, средней тяжести, тяжелую и крайне тяжелую. К легкой относят случаи относительно равномерного облуче-

ния в дозе от 1 до 2 Гр, к средней - от 2 до 4 Гр, к тяжелой - от 4 до 6 Гр, к крайне тяжелой - более 6 Гр. При облучении в дозе менее 1 Гр говорят о лучевой травме.

В основе деления на степени тяжести лежит четкий терапевтический принцип: лучевая травма без развития болезни не требует специального врачебного наблюдения в стационаре, пострадавшие (особенно в условиях массового поражения) могут оставаться трудоспособными. При легкой степени больных обычно госпитализируют, но никакого специального лечения не проводят, и лишь в редких случаях при дозах, приближающихся к 2 Гр, возможен непродолжительный агранулоцитоз с инфекционными последствиями, требующими антибиотикотерапии.

При средней степени тяжести практически у всех больных наблюдаются агранулоцитоз и глубокая тромбоцитопения; им всем необходимы лечение в хорошо оборудованном стационаре, изоляция, мощная антибиотикотерапия в период депрессии кроветворения. При тяжелой лучевой болезни наряду с поражением костного мозга наблюдается картина радиационного поражения желудочно-кишечного тракта. Таких больных госпитализируют в высокоспециализированные гематологические и хирургические стационары, имеющие опыт лечения подобных тяжелобольных с цитостатической болезнью. При крайне тяжелой острой лучевой болезни прогноз безнадежен.

При неравномерном облучении совсем не просто определить степени тяжести болезни, ориентируясь лишь на дозовые нагрузки. Однако задачу упрощают терапевтические критерии: лучевая травма без развития болезни - нет нужды в специальном наблюдении; легкая лучевая болезнь - госпитализация в основном для наблюдения; среднетяжелая - пострадавшим потребуются лечение, которое может быть обеспечено в обычном многопрофильном стационаре; тяжелая - потребуются помощь специализированного стационара (в плане гематологических нарушений, глубоких кожных либо кишечных поражений); крайне тяжелая - требует трансплантации стволовых кроветворных клеток (табл. 10). Трансплантация стволовых клеток, ввиду неравномерности облучения тела, по имеющемуся опыту оказывалась неэффективной.

Дозу устанавливают физическим путем либо с помощью биологической дозиметрии. Разработанная в нашей стране специальная система биологической дозиметрии позволяет не только безошибочно устанавливать сам факт переоблучения, но и надежно (в пределах описанных степеней тяжести острой лучевой болезни) подсчитывать по-

Таблица 10
Органные поражения и зависимость их клинических проявлений от дозы облучения ткани

Клинический синдром	Минимальная доза, Гр
Гематологический синдром (при равномерном облучении):	
первые признаки цитопении (тромбоцитопения до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 29-30-е сутки)	0,5-1
агранулоцитоз (снижение лейкоцитов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$), выраженная тромбоцитопения	2 и более
Эпиляция:	
начальная	Свыше 2,5-3
постоянная	7 и более
Кишечный синдром:	
картина энтерита	3-5, чаще 8-10
язвенно-некротические изменения слизистых оболочек ротовой полости, ротоглотки, носоглотки	5-10
Поражение кожи:	
только начальная эритема	4
эритема начальная и поздняя	8-10
сухой радиозепидермит	10-16
экссудативный радиозепидермит	16-25
язвенно-некротический дерматит	25 и более

глощенные в конкретных участках человеческого тела дозы радиации. Это справедливо для случаев непосредственного, т.е. в течение ближайших суток после облучения, поступления пострадавшего. Однако даже по прошествии нескольких лет после облучения можно не только подтвердить его, но и установить приблизительную дозу облучения по хромосомному анализу лимфоцитов периферической крови [А.Е. Мельникова, 1970, 1971] и лимфоцитов костного мозга [Е.К. Пяткин и др., 1977].

Клиническая картина **первичной реакции** зависит от дозы облучения, она различна при разных степенях тяжести (табл. 11). Повторность рвоты определяется главным образом облучением области груди и живота, преимущественно его верхней половины. Облучение нижней половины тела, даже очень обширное и тяжелое, может не сопровождаться существенной субъективной пер-

вичной реакцией.

В ближайшие часы после облучения у больных отмечается нейтрофильный лейкоцитоз без заметного омоложения в формуле. Он, по-видимому, обусловлен мобилизацией в основном сосудистого гранулоцитарного резерва. Высота этого лейкоцитоза, в развитии которого может играть важную роль и эмоциональный компонент, нечетко связана с дозой облучения. В течение первых 3 суток у больных снижается уровень лимфоцитов в крови, что обусловлено, по-видимому, интерфазной гибелью этих клеток. Этот показатель через 48-72 ч после облучения имеет дозовую зависимость (табл. 12).

После окончания первичной реакции наблюдается постепенное падение уровня лимфоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов в крови. Лимфоциты сохраняются на уровне, достигнутом при их первоначальном падении.

Лейкоцитарная кривая и сходные с ней (в основном) кривые тромбоцитов и ретикулоцитов характеризуют закономерные изменения уровня этих клеток в крови (рис. 43). Вслед за первоначальным подъемом уровень лейкоцитов постепенно снижается, что связано с расходом костномозгового гранулоцитарного резерва, состоящего преимущественно из зрелых, устойчивых к воздействию радиации клеток - палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Время достижения минимальных уровней и сами эти уровни в первоначальном снижении лейкоцитов имеют дозовую зависимость (см. табл. 12, рис. 43). Таким образом, если дозу облучения в первые дни болезни не установили, то ее можно с достаточной для лечения точностью определять через 1-1,5 недели.

При дозах облучения выше 5-6 Гр на костный мозг период первоначального снижения нейтрофилов сольется с периодом агранулоцитоза и глубокой тромбоцитопении. При меньших дозах вслед за первичным падением будет некоторый подъем лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов - абортный подъем [Tubiana, Lallane, 1963]. Вероятно, он связан с временной активацией миелопоэза за счет дифференцировки клеток-предшественниц миелопоэза, обладающих способностью к самоподдержанию на ограниченный срок. В отдельных случаях уровень лейкоцитов может достигать нормы. Затем вновь наступит лейко- и тромбоцитопения.

Клинические проявления периода агранулоцитоза и тромбоцитопении идентичны таковым при других формах цитостатической болезни (см. раздел "Цитостатическая болезнь"). Геморрагический синдром при острой лучевой болезни человека не

Таблица 11

Проявления первичной реакции в зависимости от степени тяжести острой лучевой болезни

Степень тяжести и доза, Гр	Ведущий признак - рвота (время и кратность)	Косвенные признаки			
		Общая слабость	Головная боль и состояние сознания	Температура	Гиперемия кожи, инъекция склер
Легкая (1-2)	Нет или поз-же 3 ч, однократно	Легкая	Кратковременная головная боль, сознание ясное	Нормальная	Легкая инъекция склер
Средняя (2-4)	Через 30 мин - 3 ч, 2 раза и более	Умеренная	Головная боль, сознание ясное	Субфебрильная	Отчетливая гиперемия кожи и инъекция склер
Тяжелая (4-6)	То же	Выраженная	Временами сильная головная боль, сознание ясное	То же	Выраженная гиперемия кожи и инъекция склер
Крайне тяжелая (более 6)	Через 10-30 мин, многократно	Резчайшая	Упорная головная боль, сознание может быть спутанным	Может быть 38-39°C	Резкая гиперемия кожи и инъекция склер

выражен, если не переливают кровь, и период глубокой тромбоцитопении занимает не более 1-2 нед. Глубина цитопении и тяжесть инфекционных осложнений строго с дозой облучения не связаны. Выход из агранулоцитоза наступает тем раньше, чем раньше он начался, т.е. чем выше доза [А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, 1972; Tubiana, Lallane, 1963]. Правда, при дозах облучения около 6 Гр выход из агранулоцитоза, возможно, будет задерживаться из-за резчайшего уменьшения запаса стволовых клеток.

Период агранулоцитоза завершается окончательным восстановлением уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Выход из агранулоцитоза бывает обычно быстрым - в течение 1-3 дней. Нередко ему на 1-2 дня предшествует подъем тромбоцитов. Если в период агранулоцитоза была высокая температура, то иногда ее падение опережает на 1 день подъем лейкоцитов. К моменту выхода из

агранулоцитоза возрастает и уровень ретикулоцитов, нередко существенно превышая нормальный, так называемый репаративный ретикулоцитоз. Вместе с тем именно в это время (через 1-1,5 месяца) уровень эритроцитов достигает минимума. Эти факты позволили прийти к выводу о бесполезности переливаний крови (точнее, эритроцитов) при острой лучевой болезни в отсутствие тяжелых постгеморрагических анемических состояний.

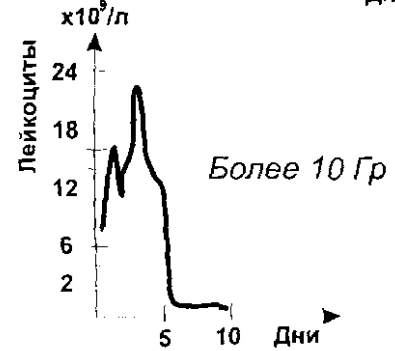
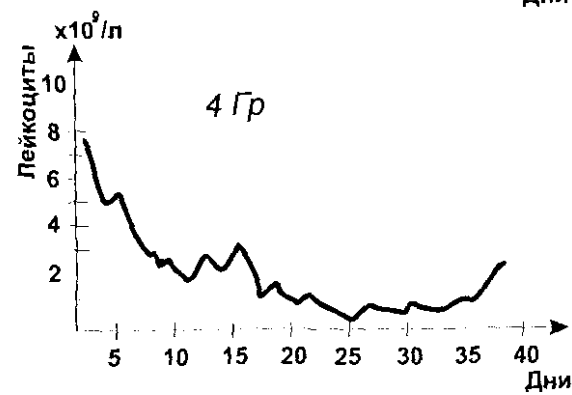
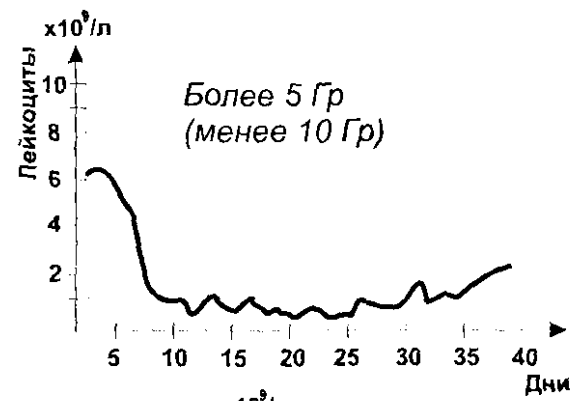
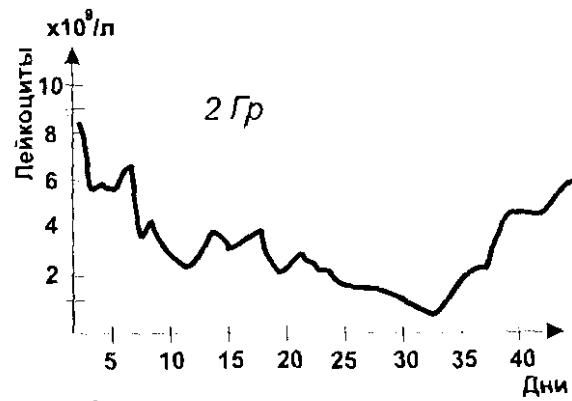
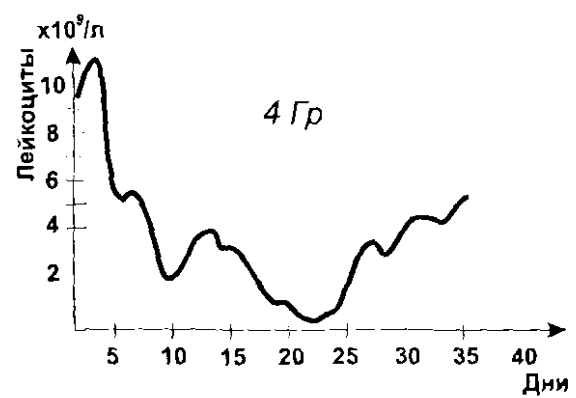
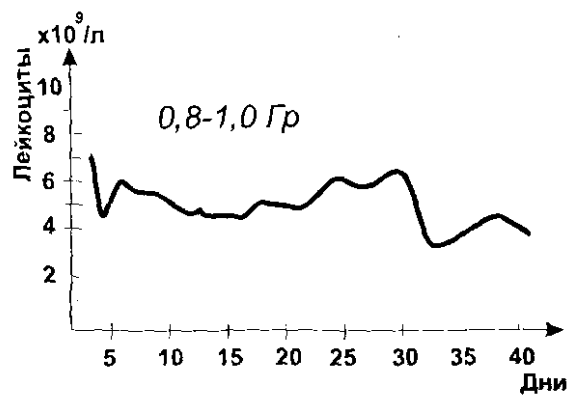
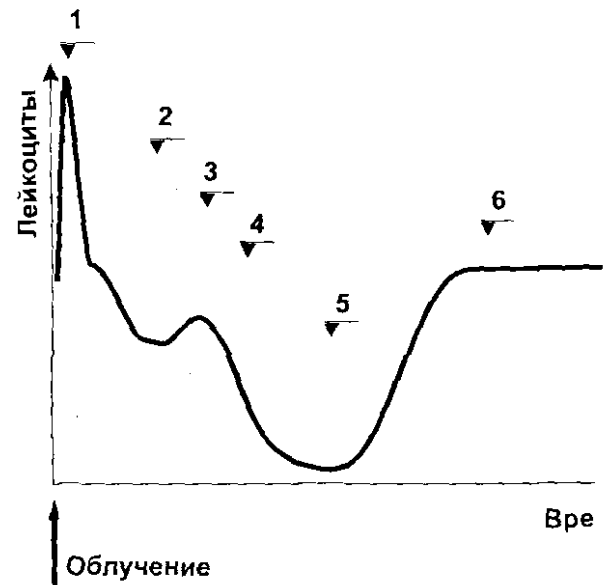
При облучении в дозах свыше 5 Гр на слизистую оболочку рта развивается так называемый оральный синдром: отек слизистой оболочки рта в первые часы после облучения, кратковременный период ослабления отека и его усиление с 3-4-го дня, сухость во рту, нарушение слюноотделения, появление вязкой, провоцирующей рвоту слюны, развитие язв на слизистой оболочке рта. Все эти изменения обусловлены местным луче-

Таблица 12

Дифференциация острой лучевой болезни по степени тяжести в зависимости от биологических показателей в латентный период

Степень тяжести	Лимфоциты через 48-72 ч, % и ($\times 10^9/\text{л}$)	Число лейкоцитов на 7, 8 и 9-е сут, наименьшая цифра, $\times 10^9/\text{л}$	Число тромбоцитов на 20-е сут, $\times 10^9/\text{л}$	Начало периода агранулоцитоза	Срок госпитализации или назначения постельного режима
Легкая	Более 20% ($>1,0$)	$>3,0$	$>80,0$	Агранулоцитоза нет	Амбулаторное наблюдение
Средняя	6-20% (0,5-1,0)	2,0-3,0	$<80,0$	20-33-и сутки	С 20-х суток
Тяжелая	2-5% (0,1-0,4)	1,0-2,0	-	8-20-е сутки	С 8-х суток
Крайне тяжелая	0,5-1,5% ($<0,1$)	$<1,0$	-	До 8-х суток	С 1-х суток

Рис. 43. Динамика числа лейкоцитов в крови человека после облучения (схема и примеры при различных дозах облучения).
1. - первоначальный подъем; 2. - первичное падение; 3. - abortивный подъем; 4. - основное падение; 5. - период агранулоцитоза; 6. - восстановление.



вым поражением, они первичны и обычно предшествуют агранулоцитозу, который может усугубить инфицированность оральных поражений.

В аварийных условиях возможно облучение слизистой оболочки рта в дозе более 7 Гр при облучении костного мозга в пределах до 4 Гр. В этом случае латентный период, а точнее, период abortивного лейкоцитоза, совпадает с разгаром орального синдрома, который закончится к моменту развития "агранулоцитоза". Оральный синдром протекает волнообразно с постепенным ослаблением тяжести рецидивов, иногда затягиваясь на 1,5-2 месяца [А.И. Воробьев и др., 1973]. Со 2-й недели после облучения в дозе менее 5 Гр отек слизистой оболочки рта сменяется появлением плотных белесых налетов на деснах - гиперкератозом, который внешне может напоминать молочницу [Е.М. Дорофеева].

Язвенный стоматит развивается при облучении в дозах более 1 Гр на слизистую оболочку рта и занимает около 1-1,5 месяца. Восстановление слизистой оболочки практически всегда полное: лишь при воздействии на слюнные железы 10 Гр возможно исчезновение саливации [Cazareti, Rubin, 1968].

При воздействии в дозе более 3 Гр на область кишечника развивается лучевой энтерит. При облучении до 5 Гр он проявляется легким вздутием живота на 3 - 4-й неделе после облучения, неучастным кашицеобразным стулом, повышением температуры до фебрильных цифр [Г.Д. Селидовкин, 1975]. Время появления этих признаков определяется дозой: чем она больше, тем раньше появится кишечный синдром. При высоких дозах развивается тяжелый энтерит: понос, гипертермия, боль в животе, его вздутие, плеск и урчание, болезненность в илеоцекальной области (см. раздел "Цитостатическая болезнь"). Кишечный синдром может сопровождаться поражением толстой кишки, в частности прямой, с появлением характерных тенезмов, лучевым гастритом, лучевым эзофагитом. Лучевой гастрит и эзофагит развиваются в начале 2-го месяца болезни, когда костномозговое поражение обычно уже позади.

Еще позже (через 3-4 месяца) начинается лучевой гепатит. Его впервые отметили японские врачи, лечившие рыбаков, пострадавших после термоядерного взрыва на атолле Бикини в 1954 г. [Tsuzuki, 1964]. Через 3-5 месяца после поражения 17 человек из 23 пострадавших перенесли острый эпителиальный гепатит, 1 больной умер от гепатаргии. В американской литературе эти случаи гепатита были отнесены к сывороточным. В нашей стране лучевой гепатит был описан в 1973 г. у 2 пострадавших и имел некоторые осо-

бенности: желтуха возникает без продромы, билирубинемия невысокая, но очень высок уровень трансаминаз, выражен кожный зуд. На протяжении нескольких месяцев (в нашем наблюдении около 5-9 мес) процесс проходит много "волн" и постепенно стихает. "Волны" состоят в усилении зуда, некотором подъеме уровня билирубина и выраженной гипертрансаминаземии. Прогноз для печеночных поражений, по-видимому, хороший, хотя специфических лечебных средств пока не найдено (преднизолон отчетливо ухудшает течение радиационного гепатита).

Наиболее радиорезистентны волосные луковицы на ногах, наиболее чувствительны - на голове, лице, но на бровях они резистентны. Окончательное (без восстановления) выпадение волос на голове происходит при однократном облучении в дозе выше 7 Гр.

Кожа также имеет неодинаковую радиочувствительность в разных областях: наиболее чувствительны области подмышечных впадин, паховых складок, локтевых сгибов, шеи. Существенно более резистентны зоны спины, разгибательных поверхностей конечностей.

Поражение кожи - лучевой дерматит - проходит фазы первичной эритемы, отека, вторичной эритемы, развития пузырей и язв, эпителизации. Между первичной эритемой, которая возникает при облучении кожи в дозе более 8 Гр, и появлением вторичной эритемы проходит срок, тем более короткий, чем выше доза, - своеобразный латентный период для кожных поражений.

Сам по себе латентный период при поражении конкретных тканей совсем не должен совпадать с латентным периодом поражения других тканей. Иными словами, периода полного внешнего благополучия пострадавшего не удастся отметить при равномерном облучении в дозах более 4 Гр; он практически не наблюдается при равномерных облучениях, когда костный мозг получает более 3-4 Гр. Понятие "латентный период" применительно к стадии острой лучевой болезни в целом не следует использовать, ее нужно характеризовать конкретными терминами: например, период abortивного лейкоцитоза на фоне вторичной эритемы и т.п.

Вторичная эритема может закончиться шелушением кожи, ее легкой атрофией, пигментацией без нарушения целостности покрова, если доза облучения не превышает 16 Гр (см. табл. 10). Более высокие дозы (больше 16 Гр) вызывают пузыри, при дозах выше 25 Гр первичная эритема сменяется отеком кожи, который через 7 дней либо переходит в некроз, либо на его фоне появляются пузыри, наполненные серозной жидкостью.

Прогноз кожных поражений не может считаться достаточно определенным и зависит не только от тяжести собственно кожных изменений, но и от поражения сосудов кожи, а также крупных артериальных стволов. Дело в том, что пораженные сосуды претерпевают прогрессирующие склеротические изменения на протяжении многих лет и ранее хорошо заживавшие кожные лучевые язвы через длительный срок могут вызвать повторный некроз, потребовать ампутации конечности и т. п. Вне поражения сосудов вторичная эритема заканчивается пигментацией на месте лучевого ожога, часто с уплотнением подкожной клетчатки. В этом месте кожа обычно атрофична, ранима, склонна к образованию вторичных язв. На местах пузырей после их заживания образуются узловатые кожные рубцы с множественными ангиэктазиями на атрофичной коже. По-видимому, эти рубцы не склонны к раковому перерождению.

Диагностика острой лучевой болезни в настоящее время не представляет трудностей. Характерная картина первичной реакции, ее временные характеристики, а также количественные и временные параметры изменения уровней лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов делают диагностику не только безошибочной, но и точной в отношении степени тяжести.

В 1960 г. Tough с соавт. для диагностики лучевого поражения предложили метод хромосомного анализа лимфоцитов периферической крови, стимулированных фитогемагглютинином. Хромосомный анализ выявляет переоблучение спустя большой срок после воздействия, но не дает надежной информации о местных дозах. В 1977 г. Е.К. Пяткин и соавт. обнаружили феномен сохранения в костном мозге клеток с поврежденными хромосомами, способных к митозу под влиянием фитогемагглютина через много лет после облучения данного участка костного мозга. Это существенно уточняет биологическую дозиметрию в отдаленные после облучения сроки.

В эксперименте зависимость между частотой хромосомных нарушений в клетках костного мозга и дозой лучевого воздействия была показана С.П. Ярмоненко в 1969 г.; на человеке этот метод разработан для оценки дозы облучения в 1967 г. А.И. Воробьевым, Е.К. Пяткиным, в последующем благодаря работам Л.И. Дворецкого, В.Н. Покровской, Е.В. Домрачевой он стал основным методом биологической дозиметрии у человека.

В табл. 13 представлена зависимость частоты хромосомных нарушений от дозы лучевого воздействия для лимфоцитов периферической крови. На рис. 44 представлена кривая зависимости процента клеток костного мозга с хромосом-

Таблица 13
Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови при γ -облучении

Доза, Гр	Число дицентриков на 100 клеток	Число фрагментов на 100 клеток
0-1	0-3,2	0-22,5
1-2	3,2-12,8	22,5-45,0
2-3	12,9-28,9	45,0-67,5
3-4	28,9-51,0	67,5-90,0
4-5	51,0-81,0	90,0-112,5
5-6	81,0-116,0	112,5-135,0
6-7	116,0-158,0	135,0-157,0

ными нарушениями от дозы облучения и времени, прошедшего после облучения. Как видно из рисунка, при дозе облучения данной области костного мозга более 5 Гр процент клеток с хромосомными нарушениями практически равен 100. Определение более высоких доз возможно лишь в отдельной клетке: чем выше доза, тем больше клетка насыщена нарушенными хромосомами.

Лечение острой лучевой болезни организуется строго соответственно ее периодам. Лечение первичной реакции симптоматическое: рвоту купируют противорвотными средствами, введением гипертонического раствора хлорида натрия при неукротимой рвоте; при дегидратации необходимо введение плазмозаменителей.

Лечение септических осложнений периода агранулоцитоза, геморрагического синдрома, некротической энтеропатии - см. раздел "Цитостатическая болезнь". Необходимо еще раз предупредить о нецелесообразности переливаний крови при острой лучевой болезни, если для этого нет четких показаний в виде выраженной анемии и обусловленной ею дыхательной или сердечной недостаточности. Иными словами, при уровне гемоглобина выше 83 г/л при отсутствии признаков острой кровопотери переливать кровь не следует, так как имеющаяся у этих больных склонность к ДВС-синдрому усиливается переливаниями крови и может реализоваться тяжелым геморрагическим синдромом.

После ликвидации всех выраженных проявлений острой лучевой болезни (костномозговой, кишечный, оральная синдром, кожные поражения) больные выздоравливают. При легком и среднетяжелом поражении выздоровление бывает обычно полным, хотя многие годы может сохраняться умеренная астения. После тяжелой лучевой болезни больным угрожает катаракта. Ее появление также обусловлено дозой воздействия (более 3 Гр). При облучении глаз в дозе около 7 Гр развиваются тяжелое поражение сетчатки, кровоизли-

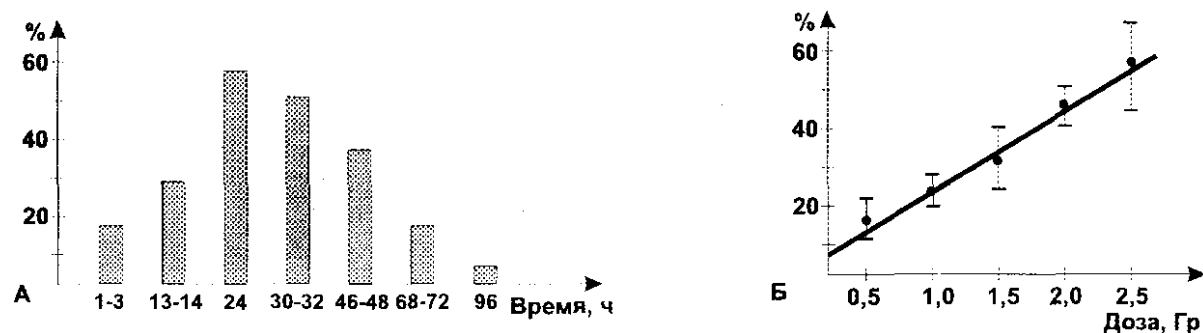


Рис. 44. Зависимость частоты абберантных клеток в костном мозге человека (в процентах) от времени, прошедшего после облучения (А), и дозы облучения (Б).

яния на глазном дне, повышение внутриглазного давления, возможно, с последующей потерей зрения в пораженном глазу. При больших дозах об-

лучения соответствующих зон возможны поздние поражения сосудов других бассейнов: конечностей, миокарда.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ СИНДРОМОЛОГИИ

Мы считаем важным расшифровать некоторые часто встречающиеся синдромы, связанные с лейкопенией, увеличением РОЭ, селезенки и лимфатических узлов. Эти синдромы вызывают диагностические затруднения потому, что их существование неизвестно врачу, либо потому, что их выявлению препятствует беспорядочность диагностического поиска.

Лейкопения

Лейкопенией следует считать уровень лейкоцитов, который при повторных анализах крови (не менее трех) составляет в среднем $4 \times 10^9/\text{л}$. Если пациент не чувствует себя больным, а осмотр не выявляет какой-либо патологии, прежде чем приступать к травматичным исследованиям (трепанобиопсии, пункции костного мозга и т. п.), необходимо на протяжении 3-4 недель убедиться в неслучайности обнаруженной лейкопении.

Уже в начале диагностического поиска при неясной лейкопении необходимо иметь:

- повторные анализы крови с обязательным подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов;
- сведения о размерах печени - если она не пальпируется, то определяют ее перкуторные размеры по Курлову, обращают внимание на перкуторный звук над правым подреберьем;
- сведения о пальпируемости селезенки (если она пальпируется, см. Далее раздел "Увеличение селезенки");
- анализ мочи с результатом определения гемосидерина;
- биохимическую характеристику функций печени в доступном объеме, но обязательно с ис-

следованием билирубина по фракциям, протромбина, холестерина;

- электрофореграмму белков сыворотки, уровень аминотрансфераз, С-реактивного протеина.

Если печень уменьшена, то обнаруженную лейкопению, по крайней мере на первых этапах, следует связать с циррозом печени. Детальное исследование биохимических показателей (протромбин и холестерин довольно часто снижены), вен пищевода (гастроскопия, рентгеноскопия пищевода и желудка), биопсия печени (лучше при лапароскопии) позволяют подтвердить или опровергнуть цирроз.

Если лейкопения обнаружена на фоне мочевого синдрома, присущего хроническому нефриту или пиелонефриту, то соответствующая патология должна быть точно верифицирована.

Ситуация 1. Лейкопения обнаружена на фоне катара верхних дыхательных путей или непосредственно после него у ранее здорового.

Вариант а: болен взрослый; печень не уменьшена, селезенка не увеличена; повторные анализы крови обнаруживают нормальные показатели тромбоцитов, эритроцитов, количество лейкоцитов выше $2-3 \times 10^9/\text{л}$. Обычно это перераспределительная лейкопения, часто встречающаяся при вирусной инфекции. Дополнительным признаком может служить обнаружение небольшого числа (обычно $<10\%$) лимфоцитов с широкой базофильной цитоплазмой, имеющей перинуклеарное просветление. Подобные клетки встречаются при инфекционном мононуклеозе, но существенно в большем количестве. Через 1-2 месяца лейкопения исчезает.

Вариант б: болен ребенок; печень умеренно увеличена, селезенка пальпируется у реберного края или слегка выступает из-под него, консистенция пальпируемых органов неплотная. Необходимы повторные исследования крови и повторные осмотры врачом дважды в неделю. Если лейкопения в крови склонна к углублению или падает уровень тромбоцитов или, несмотря на исчезновение катара верхних дыхательных путей, печень или селезенка продолжает увеличиваться, то независимо от возможного некоторого повышения уровня "печеночных" ферментов в крови необходимо сделать пункцию костного мозга. Если в костном мозге сумма лимфоидных клеток и бластов не превышает 40%, а процент бластов не выше 1-3, то в настоящий момент доказательных признаков острого лейкоза нет, больной скорее всего имеет остаточные явления перенесенной вирусной инфекции (лейкопения может сохраняться несколько недель): необходимо наблюдение гематологом до нормализации картины крови. Если после нормализации картины крови сохранится некоторое увеличение печени или селезенки, то необходимо провести детальное ферментологическое и обычное биохимическое исследование печени для установления природы печеночной патологии.

Ситуация 2. Лейкопения обнаружена у человека, чувствующего себя больным. Прежде всего производится тщательная пальпация щитовидной железы. Ее диффузное увеличение или появление узлов может сопровождаться лейкопенией как симптомом тиреотоксикоза.

Вариант а: в анализе крови наряду с лейкопенией отмечается гипохромная анемия - цветовой показатель ниже 0,8. Необходимо исследовать уровень сывороточного железа (исследование становится бессмысленным, если больной недавно получал препараты железа; если препараты железа использовались у больного с действительным дефицитом этого элемента в организме и именно этим дефицитом была обусловлена анемия, то через 1-1,5 недели после начала такой терапии препаратами железа в крови можно отметить подъем ретикулоцитов, который свидетельствует об активации эритропоэза при восполнении дефицита железа). Железодефицитную природу лейкопении доказывает ее исчезновение после лечения препаратами железа, которые вместе с тем нормализуют и состав красной крови.

Вариант б: больной связывает начало заболевания с ознобом (ангина, кашель, печеночная колика и т. п.), высокой лихорадкой, которые были купированы антибиотиками, но после их непродолжительного применения полного выздоровления не наступило: сохраняются слабость, потливость, субфебрилитет. При умеренной лейкопении увеличены РОЭ, содержание α_2 и γ -глобулинов, есть преходящая альбуминурия с единичными цилиндрами, небольшая эритроцитурия. Цветовой показатель, как правило, ниже единицы. Необходимо тщательное исследование для выявления или исключения хронического септического процесса, подострого или затяжного септического эндокардита. Проводят многократные посевы крови. Тщательно исследуют клапанный аппарат сердца. Определяют размеры селезенки не только пальпаторно, но и с помощью инструментальных методов (УЗИ, КТ). Если обнаруживается формирование порока (чаще аортальная, реже митральная недостаточность) или высеивается стабильная флора, то необходима длительная (месяцы) адекватная антибиотикотерапия. Если устранение септического процесса, подтвержденное нормализацией ранее измененных показателей, не нормализовало уровень лейкоцитов в крови, то поиск причины лейкопении продолжают. Нужно думать либо о недолеченном септическом процессе (как правило, селезенка при этом остается несколько увеличенной, отмечаются, хотя и нерезко выраженные, упоминавшиеся ранее лабораторные признаки вялотекущего воспаления), что само по себе требует возобновления активной бактериостатической терапии либо еще об одном заболевании, вызывающем лейкопению.

Вариант в: лейкопения обнаружена при сниженном цветовом показателе, выраженной анемии, иногда тромбоцитопении, низком уровне сывороточного железа. Кожные покровы сероватобледные. Если обнаруживается гемосидерин в моче (его необходимо активно выявлять), повышение уровня ретикулоцитов, то очевиден внутрисосудистый гемолиз: либо пароксизмальная ночная гемоглобинурия Маркиафавы-Микели с постоянной гемосидеринурией, либо гемолизинговая форма аутоиммунной гемолитической анемии, либо (редко) иная форма внутрисосудистого гемолиза. Во всех этих случаях окончательный диагноз ставят в специализированном стационаре.

Вариант г: в анализе крови обнаруживается нормо- или гиперхромная анемия и наряду с ней тромбоцитопения. В этом случае необходимы пункция и трепанобиопсия костного мозга, которые могут выявить и апластическую анемию, и тот или иной гемобластоз, и B_{12} -дефицитную анемию. В первом случае будут скудный пунктат и преобладание жира в трепанате, во втором - пунктат покажет или бластоз (при острых лей-

козах), или существенное повышение какого-либо клеточного роста (лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе, плазматических клеток при миеломной болезни, гранулоцитарных элементов при сублейкемическом миелозе, эритрокариоцитов при эритромиелозе). В трепанате будет соответственно диффузная или очаговая (только для некоторых лимфопролиферативных процессов - см. соответствующие разделы) пролиферация. При витамин B_{12} -дефицитной анемии пунктат костного мозга обнаружит мегалобластоз эритрокариоцитов.

Ситуация 3. Пациент не предъявляет жалоб или ощущает постоянное или периодическое общее недомогание; каких-либо внешних обстоятельств, а также инфекции, которые можно было бы связать с началом болезни, с определенностью установить не удастся; уровень лейкоцитов $2-4 \times 10^9/\text{л}$ (в большинстве анализов $>4 \times 10^9/\text{л}$), формула крови не изменена или есть нейтропения, относительный лимфоцитоз; показатели красной крови и уровень тромбоцитов нормальные, отклонений в анализах мочи и биохимических показателях, характеризующих патологию печени, в белковом спектре нет; размеры печени, селезенки, лимфатических узлов не изменены.

Вариант а: болен ребенок моложе 2-3 лет, имеются признаки рахита, хронической интоксикации. Лейкопения иногда достигает $1,5-2 \times 10^9/\text{л}$, уровень нейтрофилов угрожающе низкий - в отдельных анализах они снижаются до 5-10% (редко до 2-3%). Это симптоматическая лейкопения, которая обычно не сопровождается гнойничковыми процессами и проходит параллельно с ликвидацией инфекционно-дистрофического состояния ребенка.

Вариант б: болен ребенок любого возраста, отмечаются повторные гнойничковые заболевания кожи, выражен амфодонтоз, обнажены шейки зубов. Необходимо исследование костного мозга: если в лейкоцитарной формуле крови нет характерной для наследственной нейтропении эозинофилии и моноцитоза, то эти признаки могут быть в костном мозге, и тогда диагноз становится доказанным. Динамическое наблюдение за показателями белой крови должно установить вид наследственной нейтропении (периодическая или постоянная), а миелограмма покажет уровень нарушения дифференцировки нейтрофилов.

Вариант в: заболевание возникло внезапно и без видимых причин, отмечены выпадение волос, полиартралгия, преимущественно по утрам, в крови - резкое увеличение РОЭ. Необходим весь комплекс биохимических и иммунологических

исследований для подтверждения весьма вероятного диагноза системной красной волчанки.

Вариант г: заболевание возникло внезапно, отмечено выпадение волос, возможны ангина и стоматит, гингивит. Полиартрита, миозита, кожных высыпаний, нефропатии нет. Белки острой фазы воспаления и РОЭ существенно не изменены. Необходимо самое тщательное выяснение возможности приема цитостатических препаратов (истерия, суицидальная попытка, случайное отравление), воздействия ионизирующей радиации. Поскольку сочетание внезапной лейкопении и элипсии встречается при системной красной волчанке и цитостатической болезни, детальное обследование для уточнения диагноза целесообразно проводить в специализированной клинике.

Вариант д: заболевание возникло внезапно и без видимых причин, соматических нарушений нет, анализ мочи, данные биохимических исследований нормальные. Необходимо исследование костного мозга: трепанобиопсия с пункцией. Высокий процент бластных клеток указывает на острый лейкоз; уменьшение плацдарма кроветворения (жир составляет 70-80% и более площади межбалочного пространства гистологического препарата костного мозга) дает основание предполагать развитие гипоплазии костного мозга, но для уточнения диагноза больного нужно направить в специализированную клинику.

Вариант е: болен взрослый, он злоупотребляет алкоголем (это нередко трудно установить, пациент категорически отрицает свое пьянство). Как правило наряду с лейкопенией есть и тромбоцитопения, достигающая в отдельных случаях критического уровня (менее $20 \times 10^9/\text{л}$) и сопровождающаяся легким геморрагическим синдромом, но возможны случаи лейкопении почти исключительно алкогольного происхождения. Сомнительные анамнестические сведения заставляют прибегать к исследованию костного мозга, в котором обнаруживается практически нормальный клеточный состав при наличии небольшого числа мегалобластоидных форм эритрокариоцитов, уменьшение числа мегакариоцитов. Алкогольное происхождение лейкопении доказывает нормализация показателей крови через несколько дней после прекращения приема алкоголя. Следует подчеркнуть, что алкогольная цитопения развивается при употреблении больших количеств алкоголя - 1-2 л водки в день. Как правило у больных с алкогольной цитопенией печень увеличена, ее край закруглен, консистенция плотновато-эластичная. Тоны сердца глухие, иногда расширяются его границы; на ЭКГ может быть отрицательный зубец Т в передних и

боковых отведениях.

Вариант ж: взрослый человек употребляет снотворные, успокаивающие средства. Количество лейкоцитов $2-4 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула нормальная или есть относительный лимфоцитоз. Отсутствие какой-либо патологии органов, нормальные другие показатели крови, стабильность лейкопении при длительном наблюдении позволяют заподозрить связь лейкопении с приемом седативных химиопрепаратов. Доказательством является нормализация крови после прекращения приема этих препаратов.

Ситуация 4. Лейкопения обнаружена у человека, не предъявляющего никаких жалоб, не имеющего никакой органной патологии, количество лейкоцитов колеблется в пределах $3-4 \times 10^9/\text{л}$, отмечается относительный лимфоцитоз, в остальном состав крови нормальный. Необходимо исследование костного мозга - трепанобиопсия и пункция. При нормальном составе костного мозга и стабильности лейкопении (уровень протромбина и холестерина не снижен) можно предполагать так называемую невинную лейкопению - leukopenia inopsens. Однако поскольку диагноз поставлен путем исключения, пациент должен остаться под наблюдением гематолога. Кровь исследуют не реже 2 раз в год. Если через 3-4 года картина крови не изменится, то диагноз невинной лейкопении станет достоверным.

Необходимо подчеркнуть, что такой немотивированной, не сопровождающейся никакими неприятными ощущениями лейкопенией могут манифестировать острый лейкоз, сублейкемический миелоз (редко), хронический вирусный гепатит. Диагноз невинной лейкопении можно поставить лишь после тщательного исключения перечисленных заболеваний при повторных, на протяжении ряда лет, исследованиях специфических для них симптомов.

Увеличение селезенки

Термином "спленомегалия" обозначается такое увеличение селезенки, которое устанавливается на основании пальпируемости органа: нормальную селезенку пальпировать не удастся, следовательно, если она пальпируется, то значит увеличена. Здесь не обсуждаются синдромы, связанные с увеличением селезенки, выявленным лишь с помощью КТ или УЗИ, но не определяемым при пальпации. Подобные ситуации возможны, но это либо преходящее реактивное увеличение органа, либо короткий период опухолевого увеличения, которое вскоре становится очевидным и при пальпации. Если селезенка пальпируется, то этому феномену необходимо

дать диагностическую трактовку.

Приступая к выявлению причины спленомегалии, необходимо сделать полный анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов, получить сведения о температуре тела, ее возможных волнообразных подъемах, об уровне билирубина (и его фракций), холестерина, протромбина, данные белкового электрофореза и иммунофореза, выполнить анализ мочи с указанием на определение гемосидерина, рентгенограмму грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости, включая определение размеров селезенки.

Диагностический поиск при непонятной спленомегалии можно разделить на следующие этапы:

- поликлинический этап при выполнении всех описанных выше исследований (возможно, без иммунофореза белков);
- исследования, проводимые только в стационаре;
- исследования в специализированном гематологическом учреждении.

Последний этап в данной главе не разбирается, сведения о нем представлены в соответствующих разделах частной гематологии.

Анамнестические сведения о якобы нормальных размерах селезенки в прошлом бывают недостоверными. Вместе с тем, по-видимому, целесообразно начинать цикл специальных исследований, если увеличенная селезенка обнаружена на высоте инфекции или непосредственно после нее: увеличение селезенки в ответ на инфекцию не зависит от ее клинической тяжести, поэтому целесообразно такого больного оставить под наблюдением врача и думать о дальнейшей диагностике лишь при сохранении увеличения селезенки через 1.5-2 месяца после инфекции.

В местах широкого распространения малярии и тяжелых кишечных инфекций, которые иногда совпадают с зонами распространенности гемоглобинопатий, у обследуемых довольно часто пальпируется селезенка. Ее увеличение объясняется перенесенной малярией (метамаларийная спленомегалия, метаинфекционная спленомегалия). Как показали некоторые работы [В.К. Альпидовский, 1982], само по себе существование метаинфекционной, в том числе и метамаларийной, спленомегалии, как правило, является следствием вялотекущего процесса, который можно купировать повторными курсами противомаларийной (или иной специфической) терапии. При этом уменьшается и селезенка. Вместе с тем и перенесший малярию человек может заболеть гемолитической анемией или лимфогранулематозом с поражением селезенки. Анамнез не

всегда направляет поиск причины спленомегалии, как и любого другого синдрома, по нужному руслу; то или иное предположение, даже анамнестически обоснованное, надо доказать.

Среди перенесенных незадолго до обследования инфекций, оставляющих спленомегалию, наиболее часто встречается инфекционный мононуклеоз. Его распознают по сохранению специфических клеток в крови (лимфомоноцитов) в течение нескольких недель, реже месяцев, после острой фазы инфекционного процесса, нормализации температуры и размеров лимфатических узлов. Однако приходится иметь в виду и возможность ошибочной диагностики инфекционного мононуклеоза, которая базируется почти исключительно на морфологии бласттрансформированных лимфоцитов или на временной лимфаденопатии. Аналогичные изменения лимфоцитов бывают при тяжелой лекарственной аллергии (обычно с кожными проявлениями), иерсиниозе. Последний по ряду признаков очень похож на инфекционный мононуклеоз (см. "Лейкемоидные реакции"). Основные клинические синдромы, связанные со спленомегалией: спленомегалия обнаружена у ребенка вскоре или непосредственно после рождения; спленомегалия у ребенка младшего возраста; спленомегалия при гипертермии или повторных повышении температуры; спленомегалия при измененных биохимических показателях - снижен уровень холестерина и протромбина (или одного из них), изменено соотношение белковых фракций, снижен уровень нормальных иммуноглобулинов - всех или их части; спленомегалия при ретикулоцитозе; спленомегалия при снижении количества тромбоцитов или лейкоцитов.

Ситуация 1. При обнаружении спленомегалии у новорожденного или у ребенка в ближайшие месяцы после рождения чаще приходится думать о так называемом врожденном лейкозе, ювенильном хроническом миеломоноцитарном лейкозе или болезнях накопления.

Врожденный лейкоз сопровождается либо моноцитозом в крови, либо признаками недостаточности костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) и геморрагическим синдромом, что делает показанной пункцию костного мозга. В пунктатах находят бластные клетки, как правило, миелобласты или миеломонобласты (цитохимически). При ювенильном хроническом миеломоноцитарном лейкозе в костном мозге обнаруживают моноцитарные клетки. Если эти амбулаторно проведенные исследования не позволяют поставить диагноз, то больного госпитализируют для пункции селезенки. Обнаружение

в пунктате костного мозга или селезенки обилие клеток Гоше и (или) снижение в лейкоцитах активности цереброзидазы доказывает диагноз наследственной ферментопатии - болезни Гоше.

Ситуация 2. Обнаружение спленомегалии ребенка младшего возраста заставляет решать те же диагностические задачи, однако врожденный лейкоз уступает место приобретенным лейкозам, чаще ОЛЛ.

Итак, диагностический путь в двух первых ситуациях заключается в исследовании костного мозга, а при его неинформативности - в пункции селезенки.

Ситуация 3. Увеличение селезенки при гипертермии или повторных повышении температуры ставит перед врачом сразу несколько задач. Реактивную природу увеличения селезенки можно доказать лишь при полной и стойкой нормализации ее размеров после ликвидации инфекции, чаще сепсиса. Вместе с тем нельзя пассивно ждать окончания гипертермии: проводя противомикробную терапию, следует искать другие причины увеличения селезенки. До начала антибиотикотерапии, предполагая инфекционную природу увеличения селезенки, делают повторные посевы крови на стерильность. Высеивание микрофлоры, особенно повторное, подкрепляет предположение об инфекционной природе спленомегалии и делает антибиотикотерапию направленной, а не эмпирической. Конечно, во всех подобных случаях приходится иметь в виду возможность смешанной патологии: скрытого лимфо-пролиферативного процесса или лимфогранулематоза, часто сопровождающегося снижением иммунитета и развившегося на этом фоне септического заболевания. Больные нуждаются в стационарном обследовании.

Сохранение увеличения селезенки как при гипертермии, так и после нормализации температуры делает показанной пункцию этого органа с обязательным посевом пунктата. При наличии лапароскопической техники целесообразно проводить биопсию селезенки, сопровождая ее приготвлением отпечатков из биоптата.

В пунктате можно обнаружить эпителиоидные клетки с преобладанием лимфоцитов, единичные клетки Лангханса, а в посеве - микобактерии туберкулеза, что доказывает туберкулезную природу спленомегалии. Другой вариант: есть и эпителиоидные клетки, и клетки Лангханса (единичные), но микобактерии туберкулеза не обнаружены, а кожные туберкулиновые пробы отрицательны. Подобная картина похожа на саркоидоз селезенки, который подтверждают обнаружение кистообразных поражений костей,

увеличение лимфатических узлов (их можно биопсировать для окончательного подтверждения саркоидоза) и характерное поражение легочной ткани.

Если этих признаков нет, а температура остается повышенной и увеличены "белки острой фазы", то отрицательные данные пункции селезенки не отвергают предположение о лимфогранулематозе, при котором эпителиоидноклеточная реакция даже с отдельными клетками типа Лангханса не является большой редкостью. Подобная ситуация требует госпитализации больного в специализированную клинику. Увеличенные или патологически плотные лимфатические узлы подлежат биопсии. В случае отсутствия таких узлов и продолжающейся лихорадки показана диагностическая спленэктомия.

Волнообразная лихорадка с правильными периодами повышенной (обычно на несколько дней) и нормальной температуры (обычно на несколько недель), представляя в целом большую редкость, встречается чаще при лимфатических опухолях и лимфогранулематозе.

Ситуация 4. Спленомегалия с измененными биохимическими показателями или показателями крови: снижен уровень протромбина или холестерина, изменены белковые фракции, снижено или несколько повышено содержание в крови лейкоцитов или тромбоцитов. Это может быть следствием различных заболеваний, прежде всего цирроза или гепатита, с которыми и связано снижение протромбинообразовательной и холестеринообразовательной функций. Больные нуждаются в госпитальном обследовании, где необходимо сделать пункционную биопсию печени (лучше при лапароскопии). Если биопсия не обнаруживает гепатита или цирроза печени, то выполняют пункцию селезенки и трепанобиопсию и пункцию костного мозга.

Наиболее частыми диагнозами в результате проведенной серии исследований будут: хронический гепатит, подтвержденный гистологической картиной биоптата печени; хронический сублейкемический миелоз, подтвержденный преобладанием миелокариоцитов в пунктате селезенки и выраженной клеточной гиперплазией (по данным трепанобиопсии) костномозговых элементов с признаками миелофиброза или без них; лимфоцитоз селезенки, подтвержденная небольшим лимфоцитозом в костном мозге (необязательно) и присутствием лимфоцитарных пролифератов в трепанате костного мозга - важнейший признак. При секретирующей лимфоцитоме снижается уровень нормальных иммуноглобулинов, причем это может быть единственным признаком опухоли

лимфатической системы наряду с пальпируемой селезенкой.

Ситуация 5. Спленомегалия при ретикулоцитозе прежде всего требует решить вопрос о гемолитическом синдроме. Существование или отсутствие анемии при этом не имеет решающего диагностического значения: больной может страдать наследственным микросфероцитозом с выраженным гемолизом, гипербилирубинемией, но без анемии благодаря высокой костномозговой продукции, за исключением наследственного микросфероцитоза, овалоцитоза, стоматоцитоза, которые устанавливаются на основании характерных изменений эритроцитов, ретикулоцитоза, гипербилирубинемии и аналогичных изменений у одного из родителей, бабушки или дедушки, так как патология наследуется доминантно, практически все гемолитические синдромы требуют специальной гематологической расшифровки (определение активности Г-6-ФД, иммуногематологических исследований и т.п.).

Ситуация 6. Тромбоцитопения, часто очень глубокая, вместе со спленомегалией может быть основным проявлением начинающейся системной красной волчанки. Обычно при этом отмечают существенное увеличение РОЭ, выраженное повышение уровня γ -глобулинов в крови, лихорадка. Обнаружение в крови LE-клеток и высокого титра антител к ДНК доказывает диагноз системной красной волчанки. Этот процесс может осложниться и лейкопенией вплоть до агранулоцитоза.

Лимфоаденопатия

Нормальные лимфатические узлы ребенка и взрослого имеют мягкую или эластическую консистенцию, обычно плоские, бобовидные или круглые. Размеры нормальных лимфатических узлов различные: шейные у детей обычно не превышают по длиннику 1 см, хотя узлы под углом нижней челюсти нередко достигают 1,5-2 см; у взрослых шейные узлы также обычно не выходят за пределы указанных размеров, часто вообще не пальпируются; подмышечные лимфатические узлы в норме около 0,5-1 см, хотя изредка достигают 1,5-2 см. Шейные и подмышечные лимфатические узлы, как правило, в симметричных областях имеют сходные размеры, а если и различаются между собой, то цепочка узлов в целом с одной стороны очень похожа по консистенции и размерам большинства узлов на такую цепочку с другой стороны. Паховые узлы у детей обычно маленькие - менее 1 см; напротив, у взрослых (преимущественно у мужчин) они достигают 3-4 см по длиннику. Очень часто

паховые узлы имеют плотноэластическую консистенцию.

Описанные лимфатические узлы у здоровых людей встречаются в периодах без явной острой воспалительной патологии, но не предполагают абсолютного здоровья, свободного от хронического тонзиллита, кариозных зубов, бронхита и т. п.

Под термином "лимфаденопатия" подразумевают увеличение лимфатических узлов. Синдромология лимфаденопатий распадается на ряд типичных сочетаний признаков, которые имеют разное значение в зависимости от возраста пациентов, связи с предшествующим катаром верхних дыхательных путей или ангиной, сопутствующими изменениями общего состояния, анализа крови и т. п. До начала выяснения причин лимфаденопатии нужно сделать полный анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов и рентгенограмму грудной клетки. Обнаружение в мазке крови широкоплазменных специфических лимфоидных клеток инфекционного мононуклеоза сразу направляет диагностический поиск по этому руслу (см. "Инфекционный мононуклеоз").

Обнаружение в крови лимфоцитоза, ретикулоцитоза при увеличении лимфатических узлов, чаще шейных, без какой-либо внешней причины требует исследования костного мозга (трепанобиопсии и пункции), хотя сами по себе эти признаки указывают на лимфопролиферативную опухоль. В отсутствие кровопотери ретикулоцитоз обычно связан с гемолитическим процессом, который нередко осложняет лимфопролиферативные заболевания; иногда гемолиз становится их первым клиническим проявлением. В этих случаях исследование трепаната костного мозга обнаруживает лимфоцитарную пролиферацию (см. "Лимфопролиферативные заболевания").

Анамнестические сведения об инфицированности, патологии зубов не позволяют отрицать опухоль лимфатических узлов, так как и кариозные зубы, и хронический тонзиллит или хронический бронхит могут быть фоном для опухолевого процесса. Более того, воспаление может касаться и опухолевого узла.

В связи с этим при лимфаденопатиях, независимо от уверенности врача в правильности диагноза, физиотерапевтические процедуры недопустимы.

Лимфаденопатия при артралгии, папулезных высыпаниях на коже без внешних причин, резкое увеличение РОЭ заставляют думать о системном

заболевании соединительной ткани - системной красной волчанке или ревматоидном артрите. Тромбоцитопения может стать дополнительным аргументом в пользу волчанки, диагноз которой верифицируется не с помощью биопсии лимфатического узла (там при волчанке бывает картина выраженного иммунобластного лимфаденита), а путем обнаружения LE-клеток, высокого титра антител к ДНК и пр.

Гистологическая картина биопсированного лимфатического узла может быть недостаточно информативной для диагностики. В этом случае подробное описание препарата без заключения о диагнозе существенно важнее слабо мотивированных диагностических мнений, больше опирающихся на точку зрения, чем на факты. Патологоанатом (гистолог), подменяющий доказательный диагноз своей сомнительной догадкой, опасен.

Врач, которому предстоит вести до конца поиск причины лимфаденопатии, должен по возможности работать не с одним, а с группой патогистологов разных учреждений, он должен быть свободен в проведении повторных консультаций гистологических препаратов или в их отсылке в другие учреждения страны, если, по его мнению, оценка биопсированного материала одним специалистом не убедительна. Врач, который должен выяснять природу лимфаденопатии, не подменяя патологоанатома, обязан научиться сам смотреть гистологические препараты, сопоставляя их с цитологическими препаратами тех же лимфатических узлов. В учреждениях, где исследуются биопсированные лимфатические узлы, должен быть налажен гистохимический и иммунофенотипический анализ отпечатков и гистологических срезов. В связи с ответственностью и сложностью выяснения природы лимфаденопатии в последние годы мы практически отказались от пункции лимфатического узла как метода диагностики в пользу биопсии узла с обязательным приготовлением серии отпечатков, с кариологическим анализом. Отпечатки необходимо делать не позже, чем через несколько минут (максимум - часа) после биопсии, так как в противном случае патологические (особенно гигантские) клетки могут разрушиться.

Ситуация 1. Лимфаденопатия у ребенка, страдающего частыми инфекциями верхних дыхательных путей или аденоидами или хроническим тонзиллитом. Может быть несколько вариантов таких лимфаденопатий: шейные лимфатические узлы увеличены довольно равномерно, однако несколько больше на одной стороне, но не превышают 1-1,5 см (узел за углом нижней

челюсти при этом может быть больше - до 2-3 см), они бобовидные, плоские, эластической консистенции, безболезненные. Важно определить, одинаковые они или один или два существенно больше и плотнее.

В случае равномерного и небольшого увеличения лимфатических узлов при нормальном анализе крови (или умеренной слегка гипохромной анемии) можно ограничиться наблюдением за больным с осмотром 1 раз в неделю, а затем 1-2 раза в месяц, если ни их консистенция, ни размеры (очень важно их точно описать и измерить в миллиметрах, а не путем сравнения с ягодами и фруктами) не меняются. Отчетливая неравномерность увеличения лимфатических узлов на шее, если один узел или одна группа увеличились независимо от других, а окончание инфекции и нормализация температуры (если эти явления были) не сопровождаются в течение 1-2 недель тенденцией к уменьшению этих узлов, а напротив, они растут - нужна биопсия. Во всех случаях делают отпечатки материала для цитологического и гистохимического исследования. Гистологическое и цитологическое исследование отвечает на первый важнейший вопрос: процесс реактивный или опухолевый (см. "Гематосаркомы", "Лимфосаркома", "Лимфогранулематоз", "Иммунобластный лимфаденит").

Если у ребенка увеличены все группы лимфатических узлов, но они не выходят за пределы 1 -1,5 см и имеют эластическую консистенцию, то это обычно возрастная гиперплазия лимфатических узлов, свойственная ребенку, у которого по мере "знакомства" с антигенами окружающей среды развиваются фолликулы, увеличиваются в них центры размножения, вырабатываются антитела. Особенно выражена генерализованная лимфо-аденопатия при интоксикации (туберкулезной или другой). Отсутствие подозрительных лимфатических узлов (необычно плотные узлы "деревянной" или даже "каменной" консистенции или узлы, изолированно растущие) позволяет оставить ребенка под наблюдением педиатра. Контроль за лимфоаденопатией осуществляют амбулаторно.

Ситуация 2. У взрослого или ребенка появился один или группа увеличенных лимфатических узлов без какой-либо связи с инфекциями, укусом насекомого, травмой или кошачьей царапиной. Прежде всего необходимо уточнить, действительно ли не было ни царапин от кошки, ни укусов каких-либо насекомых (зудящего или нагноившегося пузырька на открытой части тела), ни повреждений кожи иного происхождения (на-

пример, трещин между пальцами ноги при паховом лимфадените), ни инфекций. Очень часто пациент не связывает лимфаденит с внешней причиной, забывая о царапине или незначительной травме и т.д. Одиночный увеличенный лимфатический узел или их группа на шее без очевидных причин, без картины саркоидоза или иного явного реактивного или воспалительного процесса в легочной ткани на рентгенограмме заставляет делать биопсию подозрительного лимфатического узла. Прежде чем решать вопрос о биопсии, необходимо убедиться в том, что в крови нет признаков инфекционного мононуклеоза, в легочной ткани процесса, указывающего на реактивную природу лимфоаденопатии. При обнаружении в легких тенеобразований, подозрительных на рак, и появлении плотного лимфатического узла в надключичном пространстве также необходима биопсия этого узла.

Нормальные показатели крови или данные биохимических исследований, равно как и яркие воспалительные изменения тех и других, хорошее самочувствие пациента или выраженная интоксикация не должны служить показаниями или противопоказаниями к биопсии лимфатического узла.

Ситуация 3. У взрослого или ребенка появился один или группа увеличенных лимфатических узлов, после или на фоне воспалительного процесса или после травмы, укуса насекомого, кошачьей царапины, при дерматите (особенно лекарственном). Как правило подобные реактивные узлы соответствуют локализации повреждения: при травмах, кошачьей царапине, укусе насекомого они располагаются исключительно или преимущественно в регионарной зоне (паховые, подмышечные, крайне редко - шейные). Их появление сопряжено с внезапным повышением температуры, иногда они болезненны. Однако ни болезненность, ни размеры лимфатических узлов нельзя принимать в расчет при обсуждении показаний к биопсии.

Описанная ситуация лимфоаденопатии требует наблюдения за больным, при очевидных признаках воспаления - назначения антибиотиков (но не стероидных гормонов, которые нельзя применять ни в каком виде, включая минимальные количества в комбинированных препаратах, например в мазях). Биопсия в подобной ситуации, по крайней мере на первых порах, нежелательна, так как обнаруженные воспалительные изменения в лимфатическом узле (чаще иммунобластный лимфаденит, реже банальный лимфаденит) маскируют возможную опухоль - лимфогранулематоз, лимфосаркому.

Решать вопрос о биопсии лимфатического узла целесообразно после ликвидации воспалительного процесса. Однако постепенный рост узла или их группы независимо от течения воспалительного процесса говорит в пользу биопсии.

Ситуация 4. В брюшной полости при операции (чаще аппендэктомии) обнаружено множество (или несколько) увеличенных лимфатических узлов. Если есть хронический энтерит или колит (особенно неспецифический язвенный колит), то чаще это реактивная иммунобластная лимфаденопатия. Если же плотность лимфатических узлов, их размеры у оперирующего хирурга вызывают мысль об их опухолевой природе, то необходимо сделать биопсию наиболее измененного узла обязательно с отпечатками.

Ускоренное оседание эритроцитов. Круг заболеваний, при которых ускоряется оседание эритроцитов, необычайно широк. По неспецифичности увеличение РОЭ превосходит лейкоцитоз и белки острой фазы воспаления. Вместе с тем есть ограниченное число болезней, где увеличение РОЭ на протяжении значительного времени может быть единственным или важнейшим симптомом. В данном разделе разбираются ситуации, где увеличение РОЭ на протяжении нескольких недель не удается связать с каким-либо заболеванием.

Чтобы составить представление о возможном объеме "диагностического поиска" при увеличенной РОЭ как ведущем признаке, необходимо получить детальные анамнестические сведения. Опыт показывает, что основная часть ошибок в расшифровке непонятого увеличения РОЭ (как и непонятных гипертермий) связана с плохо собранным анамнезом. Его нужно собирать активно, с наводящими вопросами, а не по спонтанным воспоминаниям; больной должен сообщить факты, а не только свое мнение о них.

Очень часто больной умалчивает о некоторых, по его мнению, малозначащих, но на самом деле решающих событиях. Например, совсем несложно расшифровывается хронический или подострый септический процесс, если больной сообщил, что заболевание началось после ангины с потрясающим ознобом, высокой температурой, одышкой и сердцебиением, и они медленно, в течение 1-2 недель и более, ослабевали под влиянием массивной антибиотикотерапии. Однако нередко больной предыдущими консультациями специалистов уже ошибочно ориентирован и знает, что столь выраженное увеличение РОЭ не может быть связано с тонзиллитом. В дальнейшем больной уже ничего и не говорит врачу об остром тонзиллите.

Осмотр больного с непонятным ускорением РОЭ требует внимания к основным "горячим" точкам: размерам и консистенции лимфатических узлов, тщательнейшей повторной пальпации селезенки, обязательно при расслабленном брюшном прессе (в противном случае непальпируемость селезенки как симптом не принимается в расчет), тщательнейшей пальпации почек в положении на спине и на боку (очень часто запоздалая диагностика гипернефроидного рака обусловлена поверхностной пальпацией или доверчивым отношением к результатам предыдущих осмотров), выслушиванию сердца с уточнением шумов клапанной недостаточности (прежде всего аортальной) и сопоставлению аускультативных симптомов с предыдущими сведениями, а также с границами сердца и ЭКГ в динамике. Ясно, что пальпация должна быть проконтролирована ультразвуковой диагностикой, а нередко КТ и УЗИ.

Врач должен располагать рентгенограммой легких, общим анализом крови с подсчитанными тромбоцитами и ретикулоцитами, электрофоретической кривой белков сыворотки крови, анализом мочи.

Ситуация 1. Увеличение РОЭ обнаружено у здорового человека при случайном анализе крови или при исследовании крови, сделанном по поводу радикулярного синдрома или оссалгий. Во всех подобных случаях независимо от результатов осмотра необходимо исключить парпротеинемический гемобластоз (ММ, МВ, секреторная лимфоцитомы). Исключение этой группы заболеваний необходимо во всех случаях резкого увеличения РОЭ даже тогда, когда, казалось бы, причина ясна, например, обнаружен гипернефроидный рак или септический эндокардит. В последние годы участились парпротеинемические гемобластозы, которые преимущественно поражают людей во второй половине жизни. Очень часто в этот период у больного есть несколько заболеваний, и каждое из них может вызвать увеличение РОЭ. Если других изменений в крови нет, белковый электрофорез и иммунофорез патологии иммуноглобулинов не обнаружили, то необходимо тщательное онкологическое исследование. Снижение уровня глобулинов и Ig (или только Ig) в сыворотке крови может быть единственным лабораторным признаком лимфоцитомы - опухоли лимфатических узлов или селезенки, состоящей из зрелых лимфоцитов.

Онкологический поиск предполагает использование всех доступных методов изучения состояния пациента: физикальных - пальпации лимфатических узлов, органов брюшной полости, почек, гинекологического исследования (все это требует большой тщательности, неторопливости, рас-

слабления брюшного пресса); инструментальных - гастроскопии, рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта, колоноскопии, контрастного и вазографического исследования почек, пункции и трепанобиопсии костного мозга, КТ органов выше и ниже диафрагмы, УЗИ.

Если все эти исследования не объяснили увеличение РОЭ, то необходимо взять больного под диспансерное наблюдение. Указанный комплекс лабораторно-инструментальных исследований при неизменной клинической картине повторяют через 3 месяца.

Среди заболеваний, приводящих к увеличению РОЭ, но без повышения температуры, изменений в составе и белковом спектре крови, основное место занимают опухоли. Системные заболевания соединительной ткани - ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, ревматическая полимиалгия, системная красная волчанка и т.п. - не сопровождаются только увеличением РОЭ без другой специфической для них симптоматики, но исследования ревматоидного фактора, антител к ДНК, рентгенограммы суставов выполняют для исключения перечисленных заболеваний. Никакие терапевтические мероприятия до установления точного диагноза при увеличении РОЭ абсолютно не допустимы: не только глюкокортикостероиды и антибиотики, но и симптоматические средства - анальгетики и противовоспалительные (анальгин, бруфен, метиндол и т.п.) применять нельзя, если болевой синдром не очень выражен.

Ситуация 2. РОЭ увеличена при явном клиническом неблагополучии - температура повышена, в клеточном составе крови отмечаются стойкие изменения, повышены белки острой фазы воспаления. В этой ситуации подход к постановке диагноза должен носить всеорностный характер, так как описанная симптоматика не указывает на какое-то одно определенное состояние и не дает возможности идти в направлении одного определенного диагноза: в равной мере за этими признаками может скрываться опухоль, в том числе парапротеинемический гемобластоз, воспаление, системная патология соединительной ткани, любой вариант аутоагрессии, иммунокомплексная патология.

План исследования включает использование вначале наиболее простых методов: тщательнейший осмотр, рентгенограмма грудной клетки с обязательным обращением внимания на петрификаты в легких, лимфатических узлах, плевре, плевральные сращения. Повторно берут кровь для посева.

Даже при небольшой лейкоцитурии обязательно делают повторный посев мочи (к сожале-

нию, как показывает опыт, не тронутые "слепой" антибактериальной терапией больные с лихорадкой и увеличенной РОЭ встречаются не так уж часто, следовательно, небольшая лейкоцитурия может на самом деле быть следствием не вялого воспалительного процесса в мочевых путях, а проведенного лечения). Поскольку величина РОЭ не зависит от выраженности воспалительного процесса или величины опухоли, нет никаких оснований сбрасывать со счетов любой найденный возможный источник изменений в крови.

Если при исследовании грудной клетки найдены признаки перенесенного туберкулезного процесса (петрификаты в легочной ткани, лимфатических узлах, плевре, обширные спайки), то, не прекращая дальнейших диагностических исследований, целесообразно назначить больному специфические туберкулостатические препараты, например, тубазид и этамбутол (но не препараты широкого спектра действия - стрептомицин, рифдин, один из цефалоспоринов, также обладающий туберкулостатическим действием). Положительный эффект такой терапии - нормализация температуры через 2-3 недели, а в дальнейшем и снижение РОЭ - будет иметь диагностическое значение. Нередко только ответ на такую терапию позволяет диагностировать у больного туберкулезную интоксикацию, даже без выявленного активного туберкулезного очага. Однако необходимо помнить о некотором цитостатическом эффекте туберкулостатиков, например, рифадина, тубазид и др., и не всегда отождествлять положительное действие этих препаратов с туберкулезной природой процесса, тем более, что такое действие может быть кратковременным.

Необходимо проверить версию о парапротеинемическом гемобластозе. Для этого даже при отсутствии М-градиента на электрофорезе белков сыворотки крови делают пункцию и трепанобиопсию костного мозга (см. "Миеломная болезнь"). Проводятся и онкологический поиск, и выявление системной патологии соединительной ткани (см. "Ситуация 1").

Большие трудности нередко вызывает поиск воспалительного очага, лежащего в основе увеличения РОЭ. Как правило скрытым оказывается тот очаг воспаления, который уже подвергался бессистемной бактериостатической терапии. Вначале он бывает, как правило, явным, но его повторное обнаружение возможно лишь при подробно собранном анамнезе. Если в начале заболевания отмечались сильные боли в одном месте в конечности, тазовых костях, а после антибиотикотерапии они стихли, то необходимы повторные рентгенограммы этой области для

выявления остеомиелита.

Небольшой альбуминурии и лейкоцитурии достаточно для предположения о пиелонефрите или пиелите как источнике увеличения РОЭ. В этом случае после серии посевов мочи и обнаружения микрофлоры в ней назначают бактериостатический препарат против конкретного вида бактерий. Существенными признаками хронического пиелонефрита могут быть никтурия и снижение плотности мочи в пробе Зимницкого.

Источниками увеличения РОЭ и повышения температуры могут быть неспецифический язвенный колит и болезнь Крона (терминальный илеит). Оба эти заболевания выявляются при колоноскопии и рентгенологическом исследовании желудочно-кишечного тракта, при онкологической направленности диагностики.

Обнаружение в крови анемии и ретикулоцитоза требует проведения пробы Кумбса и исследования костного мозга. Увеличение процента эритрокариоцитов в костном мозге на фоне ретикулоцитоза и анемии при нормальном уровне сывороточного железа свидетельствует о гемолитическом синдроме. Если проба Кумбса прямая положительная (непрямая не имеет в данном случае диагностического смысла), то у больного иммунный гемолиз (см. "Гемолитические анемии"). Если даже проба Кумбса отрицательна, тем не менее наличие иммунного гемолиза не исключается, и есть показания к проведению терапии глюкокортикостероидными гормонами: снижение ретикулоцитоза и уменьшение анемии будут свидетельствовать о правильности такого предположения. В противном случае больной нуждается в обследовании в специализированной гематологической клинике.

Обнаружение анемии и ретикулоцитоза требует тщательного исследования мочи на гемосидерин. Гемосидерин в моче требует дифференцировки болезни Маркиафавы-Микели и гемолитической формы аутоиммунной гемолитической

анемии (см. "Гемолитические анемии").

Предположение об иммунокомплексном синдроме как причине увеличения РОЭ анализируется в первую очередь по клинической картине: полиартритический синдром, признаки диффузного гломерулонефрита, полиневрит, миокардит, пульмонит.

Ситуация 3. Увеличение РОЭ обнаружено после острого воспалительного заболевания. С такими случаями часто встречается каждый врач, но прежде чем приступать к диагностическим исследованиям, необходимо убедиться, что ранее РОЭ не была увеличена. Если это не удастся, то ситуация становится аналогичной ситуации 2, обсуждавшейся выше. Сохранение увеличенной РОЭ после инфекции отражает либо замедленную нормализацию белкового и полисахаридного состава крови при исчезновении воспалительного очага, либо воспалительный очаг сохранился, но стал клинически не определяемым.

Диагностические исследования в описываемой ситуации направлены на наиболее вероятные причины увеличения РОЭ - сепсис и тот или иной иммунокомплексный синдром. Сепсис после антибиотикотерапии, которая ликвидировала основной процесс в первичном очаге (например, пневмонический фокус или лакунарную ангину) может на первых порах быть почти бессимптомным, и только увеличение РОЭ да небольшая астения свидетельствуют о тлеющем процессе. Необходимо произвести повторные многократные посевы крови, при обнаружении патогенной микрофлоры проводят длительную направленную антибиотикотерапию. Большие дозы антибиотика необходимо вводить до устранения всех проявлений процесса, в том числе увеличения РОЭ.

Подозрение на иммунокомплексный синдром после инфекции может быть обоснованным при выявлении диффузного гломерулонефрита, полиартрита, полиневрита, миокардита и т. п.